

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ
CENTRO DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA QUÍMICA
PROGRAMA DE MESTRADO EM ENGENHARIA QUÍMICA

EQUILÍBRIO DE FASES DE PROGESTERONA EM GASES COMPRIMIDOS

Rogério Favareto

Eng° Químico, UEM, 2003

Orientador: Prof. Dr. Lúcio Cardozo Filho

Orientador: Prof. Dr. Marcos Lúcio Corazza

Dissertação de Mestrado submetida à
Universidade Estadual de Maringá, como
parte dos requisitos necessários à
obtenção do grau de Mestre em
Engenharia Química, área de
Desenvolvimento de Processos.

Maringá – PR – Brasil

Fevereiro de 2006

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ
CENTRO DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA QUÍMICA
PROGRAMA DE MESTRADO EM ENGENHARIA QUÍMICA

Esta é a versão final da dissertação de Mestrado apresentada por Rogério Favareto perante a Comissão Julgadora do Curso de Mestrado em Engenharia Química em 21 de fevereiro de 2006.

COMISSÃO JULGADORA

Prof. Dr. Lúcio Cardozo Filho
Orientador

Prof. Dr. Marcos Lúcio Corazza
Orientador

Prof. Dr. César Costapinto Santana
Membro Externo

Prof^ª. Dr^ª. Nanci Pinheiro Povh
Membro

FAVARETO, ROGÉRIO

Equilíbrio de Fases de Progesterona em Gases
Comprimidos, [Paraná] 2006

XV, 76 p. 29,7 cm (PEQ/UEM, M.Sc., Engenharia
Química, 2006)

Dissertação – Universidade Estadual de Maringá –
PEQ

1. Equilíbrio de Fases
2. Progesterona
3. Gases Comprimidos

I. PEQ/UEM II Título (série)

Dedico este trabalho:

Aos meus pais Norival e Maria de Lourdes,
que com seus incentivos e esforços fizeram que eu
aqui chegasse.

A minha irmã Renata.

Companheira de todos os momentos.

Agradecimentos:

A Deus;

Aos orientadores Lúcio Cardozo Filho e Marcos Lúcio Corazza, pela compreensão, paciência e dedicação que tiveram para comigo e com o trabalho.

Aos colegas e professores do Departamento de Eng. Química, sem os quais não seria possível a conclusão de muitas etapas.

Aos funcionários e em especial ao pessoal da oficina, Donizete, Fernando e Guerra, pela total ajuda para com o modulo experimental.

Ao pessoal da URI-Campus de Erechim, por propiciarem momentos valiosos de discussões e reflexões em assuntos pertinentes ao trabalho.

Ao CNPq – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico pelo auxílio financeiro.

E, a todos que de alguma forma contribuíram para realização deste trabalho.

EQUILÍBRIO DE FASES DE PROGESTERONA EM GASES COMPRIMIDOS

AUTOR: ROGÉRIO FAVARETO

ORIENTADOR: PROF. DR. LÚCIO CARDOZO FILHO

ORIENTADOR: PROF. DR. MARCOS LÚCIO CORAZZA

Dissertação de Mestrado; Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química;
Universidade Estadual de Maringá; Av. Colombo, 5790, BL E46-09; CEP: 87020-900
Maringá – PR, Brasil, defendida em 21 de fevereiro de 2006. 76 p.

RESUMO

Neste trabalho é apresentado um estudo pertinente ao comportamento de fases de sistemas binários envolvendo progesterona em gases comprimidos e supercríticos. Para obtenção de dados experimentais de equilíbrio de fases líquido-vapor (L-V) e sólido-fluido (S-F) foi utilizado uma célula de volume variável com uma janela frontal para visualização das transições de fases - método estático sintético.

Para os sistemas CO_2 +clorofórmio e propano+clorofórmio foram verificados equilíbrio de fases do tipo líquido-vapor, sendo que, para o primeiro verificou-se tanto pontos de bolhas (PB) como pontos de orvalho (PO) e para o segundo, apenas pontos de bolha. Para os sistemas CO_2 +progesterona, propano+progesterona e n-butano+progesterona verificou-se, além do equilíbrio líquido-vapor, transições fluido para fluido+sólido (F→F-S).

Os dados experimentais obtidos foram modelados usando a equação cúbica de estado de Peng-Robinson (ECE-PR) com regra da mistura quadrática de van der Waals, o qual foi capaz de correlacionar os dados experimentais de forma eficiente.

A partir dos dados obtidos no presente trabalho verificou-se a baixa solubilidade da progesterona em CO_2 . No entanto, a solubilidade deste esteróide é um pouco mais

acentuada em n-butano e em propano, respectivamente, quando comparadas com os dados obtidos em CO₂.

PHASE EQUILIBRIA TO PROGESTERONE IN COMPRESSED GASES SYSTEM**AUTHOR:** ROGÉRIO FAVARETO**ADVISOR:** PROF. DR. LÚCIO CARDOZO FILHO**ADVISOR:** PROF. DR. MARCOS LÚCIO CORAZZA

Master Thesis; Chemical Engineering Graduate Program; State University of Maringá; Av. Colombo, 5790, BL E46-09; CEP: 87020-900 Maringá – PR, Brazil, presented on 21th February 2006. 76 p.

ABSTRACT

In this work, a pertinent study on the phase behavior of binary systems involving progesterone in compressed and/or supercritical fluids is presented. For the experimental data measurements of phase equilibrium to vapor-liquid (V-L) and solid-fluid (S-F) a variable volume cell, with a front sapphire window for visualization of phase transitions was used – a synthetic static method.

For the systems CO₂+chloroform and propane+chloroform were verified V-L phases transition type, for the first one bubble points (BP) as well as dew points (DP) were verified. And, for the second system, just bubble points were observed. For the systems CO₂+progesterone, propane+progesterone and n-butane+progesteron, besides of the V-L (BP phase transition types) equilibrium, solid-fluid (S-F) transitions were also verified.

The experimental data obtained were modeled using the Peng-Robinson equation cubic of state (EOS-PR), with the quadratic mixture rule of van der Waals, which was capable to correlate the experimental data in an efficient way.

From the data obtained in the present work, it was verified that the progesterone presents lower solubility in CO₂. However, the solubility of this steroid is more accentuated in n-butane and in propane, respectively, when compared with values of CO₂.

ÍNDICE DO TEXTO

CAPÍTULO I	1
INTRODUÇÃO	1
CAPÍTULO II.....	4
EQUILÍBRIO DE FASES S-L-V A ALTAS PRESSÕES	4
II.1. Diagrama de Fases para Sistemas Sólido-Fluido	5
II.2. Métodos Experimentais para Determinação de Equilíbrio de Fases a Altas Pressões	11
II.2.1. Métodos para Equilíbrio de Fases Fluidas	12
II.2.2. Métodos para Equilíbrio de Fases Sólido-Fluido.....	17
II.3. Considerações sobre os Métodos Experimentais.	19
II.4. Considerações sobre os Sistemas Binários.	20
CAPÍTULO III.....	22
MATERIAIS E MÉTODOS.....	22
III.1. Materiais	22
III.2. Aparato Experimental.....	23
III.3. Procedimento Experimental.....	26
III.4. Modelagem Termodinâmica	29
CAPÍTULO IV	34
RESULTADOS E DISCUSSÕES	34
IV.1. Testes Preliminares.....	34
IV.2. Sistema CO ₂ +clorofórmio	36
IV.3. Sistema propano+clorofórmio	39
IV.4. Sistema CO ₂ +progesterona	42
IV.5. Sistema propano+progesterona	45
IV.6. Sistema n-butano+progesterona	49
IV.7. Comentários Gerais sobre os Experimentos e a Modelagem.....	53

CAPÍTULO V.....	55
CONCLUSÕES E SUGESTÕES	55
V.1. Conclusões	55
V.2. Sugestões	56
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura II.1 – Diagrama característico da densidade reduzida em função da pressão reduzida de um componente puro.....	5
Figura II.2 – Diagrama P-T para o sistema Sólido-Fluido Supercrítico para componentes simétricos.....	6
Figura II.3 – Diagramas para o sistema Sólido-Fluido descrito na Figura II.2: (a) P-T-x, (b) P-T e (c, d, e) P-x.....	7
Figura II.4 – Diagrama P-T para o sistema Sólido-Fluido Supercrítico para componentes assimétricos.....	8
Figura II.5 – Diagramas para o sistema Sólido-Fluido descrito na Figura II.4: (a) P-T-x, (b) P-T e (c, d, e, f) P-x.....	9
Figura II.6 – Esquema de uma unidade experimental do Método Dinâmico Contínuo.....	13
Figura II.7 – Esquema de uma unidade experimental do Método Estático Sintético.....	14
Figura II.8 – Esquema de uma unidade experimental do Método Estático Analítico.....	15
Figura II.9 – Esquema de uma unidade experimental do Método com Recirculação.....	16
Figura II.10 – Esquema de uma unidade experimental do Método Dinâmico Extrativo.....	17
Figura III.1 – Diagrama esquemático do aparato experimental.....	23
Figura III.2 – Vista geral da unidade experimental.....	24
Figura III.3 - Célula de equilíbrio de volume variável.....	25
Figura III.4 – Análise DSC da amostra de progesterona.....	32
Figura IV.1 – Curva de equilíbrio líquido-vapor para o sistema CO ₂ +etanol a 40°C.....	35
Figura IV.2 – Dados de equilíbrio líquido-vapor para o sistema CO ₂ +clorofórmio.....	38
PB: Ponto de Bolha.....	39
Figura IV.3– Dados de equilíbrio líquido-vapor para o sistema propano+clorofórmio.....	41
Figura IV.4 – Diagrama P-T para o sistema CO ₂ +progesterona.....	43
Figura IV.5 – Diagrama P-T para o sistema CO ₂ +progesterona a uma fração molar de 1,13×10 ⁻⁴	44
Figura IV.6 – Diagrama P-T para o sistema CO ₂ +progesterona a uma fração molar de 1,40×10 ⁻⁴	44
Figura IV.7 – Diagrama P-T para o sistema CO ₂ +progesterona a uma fração molar de 2,11×10 ⁻⁴	45

Figura IV.8 – Diagrama P-T para o sistema propano+progesterona.....	47
Figura IV.9 – Diagrama P-T para o sistema propano+progesterona a uma fração molar de $4,22 \times 10^{-4}$	48
Figura IV.10 – Diagrama P-T para o sistema propano+progesterona a uma fração molar de $5,62 \times 10^{-4}$	48
Figura IV.11 – Diagrama P-T para o sistema propano+progesterona a uma fração molar de $7,04 \times 10^{-4}$	49
Figura IV.12 – Diagrama P-T para o sistema n-butano+progesterona.....	51
Figura IV.13 – Diagrama P-T para o sistema n-butano+progesterona a uma fração molar de $1,86 \times 10^{-3}$	52
Figura IV.14 – Diagrama P-T para o sistema n-butano+progesterona a uma fração molar de $3,67 \times 10^{-3}$	52
Figura IV.15 – Diagrama P-T para o sistema n-butano+progesterona a uma fração molar de $5,74 \times 10^{-3}$	53

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela III.1 – Características das substâncias usadas.....	22
Tabela III.2 – Valores das propriedades críticas e fator acêntrico dos componentes puros	23
Tabela III.3 – Resultados da análise DSC da amostra de progesterona.	33
Tabela IV.1 – Valores da pressão de vapor do CO ₂ puro.....	35
Tabela IV.2 – Resultados experimentais de ELV para o sistema CO ₂ +clorofórmio.....	36
Tabela IV.3 – Valores dos parâmetros de interação binária ajustados e da função objetivo para o sistema CO ₂ +clorofórmio.	38
Tabela IV.4 – Medidas experimentais de ELV para o sistema propano+clorofórmio.	39
Tabela IV.5 – Valores dos parâmetros de interação binária estimados e da função objetivo para o sistema propano+clorofórmio.....	41
Tabela IV.6 – Medidas experimentais de equilíbrio S-L-V para o sistema CO ₂ +progesterona.....	42
Tabela IV.7 – Valores dos parâmetros de interação binária estimados e da função objetivo para o sistema CO ₂ +progesterona.....	44
Tabela IV.8 – Medidas experimentais de equilíbrio S-L-V para o sistema propano+progesterona.	46
Tabela IV.9 – Valores dos parâmetros de interação binária ajustados e da função objetivo para o sistema propano+progesterona.	48
Tabela IV.10 – Medidas experimentais de equilíbrio S-L-V para o sistema n-butano+progesterona.....	50
Tabela IV.11 – Valores dos parâmetros de interação binária ajustados e da função objetivo para o sistema n-butano+progesterona.	51

LISTA DE SIMBOLOS

Gerais m = massa (g) ρ = densidade (g/cm³) x_i = composição molar na fase líquida y_i = composição molar na fase vapor P = pressão absoluta (bar) T = temperatura absoluta (K) P_B = ponto de bolha P_O = ponto de orvalho $\hat{\phi}_i^\alpha$ = coeficiente de fugacidade \hat{f}_i^α = fugacidade do componente “i” na fase α (bar) n_c = número de componentes do sistema k_{ij} = parâmetro de interação binária l_{ij} = parâmetro de interação binária a_{ij} = parâmetro de atração entre as moléculas dos componentes “i” e “j” b_{ij} = parâmetro de repulsão entre as moléculas dos componentes “i” e “j” R = constante universal dos gases ideais (cm³.bar.mol⁻¹K⁻¹) ω = fator acêntrico FO = função objetivo NPE = número de pontos experimentais NCD = número de conjunto de dados \underline{V} = volume molar (cm³/mol) Δh = entalpia (J/mol.K)
$$\sigma = \text{desvio padrão} = \sqrt{\frac{n \sum x^2 - (\sum x)^2}{n(n-1)}}, \text{ em que } n = \text{número de pontos}$$

experimentais e x = valor do ponto experimental.

Sobrescritos

V = fase vapor

L = fase líquida

α = fase

s = fase sólida

F = fase fluida

LSR = estado de líquido sub-resfriado

sat = saturação

fus = fusão

Subscritos

i = i-ésimo componente da mistura

c = propriedade crítica

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO

A crescente competitividade nos mais diversos setores da economia vem refletindo diretamente nos meios de produção, pois a busca por produtos de mais alta qualidade conduz a investimentos cada vez maiores no desenvolvimento de novos produtos e processos. Processos que antes não se justificavam vem se tornando alvos de atenção e estudo, dentre estes há os que apresentam a utilização de fluidos supercríticos (FSC) ou gases comprimidos (DARIVA, 2000).

Os métodos tradicionais de produção de micro e nano-partículas, cristalização por resfriamento, evaporação, precipitação ou reação, *spray drying* entre outros, muitas vezes requerem outras etapas até se chegar ao produto final. Vários trabalhos com tecnologia supercrítica vem sendo apresentados na literatura como possíveis alternativas. A grande vantagem do uso de fluidos supercríticos está na possibilidade de produzir sólidos com morfologia única, já que o tamanho de partículas, bem como a distribuição de tamanho, são fatores chaves para a performance no uso de diferentes materiais orgânicos e inorgânicos (CORAZZA, 2004).

Atualmente existem diferentes processos que envolvem fluidos supercríticos ou gases comprimidos na produção de partículas: GAS ou SAS (Gas ou Supercritical Antisolvent), PGSS (Particle from Gas Saturated Solutions) e RESS (Rapid Expansion from Supercritical Solutions) (JUNG e PERRUT, 2001).

No caso do GAS ou SAS, o soluto é inicialmente dissolvido em um solvente orgânico e com a adição de um gás ou fluido supercrítico (que exibe interações mais favoráveis com o solvente do que com o soluto) ocorre uma diminuição da densidade e conseqüentemente a precipitação do soluto. Os processos PGSS e RESS são usados na ausência de outro solvente, normalmente em sistemas binários. A precipitação ocorre através de uma rápida expansão através de um micro-bocal ou capilar e conseqüente diminuição da solubilidade. No PGSS o sistema se encontrava em altas temperaturas (maiores que o ponto de fusão do soluto) e entre as duas fases líquidas expande-se a rica

em soluto. Já no caso do RESS, em temperaturas bem mais amenas, coexistem uma fase sólida (quase soluto puro) e uma fase supercrítica (onde o soluto é parcialmente dissolvido), sendo esta a fase expandida.

Atualmente, diversos sólidos têm sido micronizados ou recristalizados em nível de estudos experimentais e teóricos. Tais estudos envolvem polímeros (YEO e KIRAN, 2005), biopolímeros (YEO e KIRAN, 2005), fármacos (FAGES *et al.*, 2004; HUANG *et al.*, 2005), bem como encapsulamento de materiais (YEO e KIRAN, 2005; YUE *et al.*, 2004).

Dentro do encapsulamento de materiais em matrizes poliméricas, destaca-se o encapsulamento de materiais farmacêuticos (drogas), no qual alguns esteróides tem recebido maior atenção (ELVIRA *et al.*, 2004; GINTY *et al.*, 2005). Na produção de micro-partículas de esteróides o uso de tecnologias supercríticas tem apresentado bons resultados no que diz respeito a morfologia, tamanho médio da partícula e distribuição de tamanho (ASGHARI-KHIAVI *et al.*, 2004; MEZIANI *et al.*, 2005). Outras utilizações de fluidos supercríticos em esteróides são os processos de separação e análise cromatográfica (YEH *et al.*, 1999; WANG *et al.*, 2004).

O emprego da progesterona ou dos progestágenos, nos protocolos de inseminação artificial, possui a capacidade de induzir ciclicidade em rebanhos de bovinos. Entre os dispositivos vaginais comercializados no Brasil, encontram-se o CIDR (Controlled Internal Drug Release), o PRID (Progesterone Releasing Intravaginal Device), o DIB (Dispositivo Intravaginal Bovino) e o Cronipres. Estes dispositivos, além de serem todos importados, possuem em comum o fato de serem confeccionados em silicone (MACMILLAN E PETERSON, 1993; WILTBANK, 2002).

Uma das motivações deste trabalho é o desenvolvimento de métodos de produção de micro-partículas para liberação controlada da progesterona encapsulada em biopolímeros. Assim, objetiva-se conhecer o comportamento de fases do sistema de interesse, pois estas informações são fundamentais para a produção, análise e simulação de processos de produção de micro-partículas.

Tendo em vista estas considerações, o presente trabalho tem como objetivos:

- Estudar experimentalmente o comportamento de fases de sistemas contendo fluidos pressurizados como solventes (CO₂, propano e n-butano) e solutos líquido (clorofórmio) e sólido (progesterona).

- Estimar termodinamicamente os equilíbrios L-V, S-F e S-L-V dos sistemas estudados, assim como obter parâmetros de interação binária da equação cúbica de estado Peng-Robinson (ECE-PR).

Considerando os objetivos acima, apresenta-se no Capítulo II uma revisão sobre equilíbrio S-L-V assim como as metodologias experimentais encontradas na literatura para determinação do equilíbrio de fases a altas pressões, finalizando com uma breve revisão sobre os sistemas estudados.

O Capítulo III inicia-se com uma descrição dos materiais e métodos utilizados para a realização dos experimentos, e apresenta uma descrição do modelo termodinâmico empregado no presente trabalho, para modelagem dos sistemas binários: CO₂+clorofórmio, propano+clorofórmio, CO₂+progesterona, propano+progesterona e n-butano+progesterona.

Os resultados e discussões são apresentados no Capítulo IV. Este capítulo traz tanto os resultados experimentais bem como os resultados da modelagem termodinâmica realizada. No Capítulo V são apresentadas as conclusões juntamente com algumas sugestões para futuros trabalhos. Por fim, são apresentadas as referências bibliográficas utilizadas neste trabalho.

CAPÍTULO II

EQUILÍBRIO DE FASES S-L-V A ALTAS PRESSÕES

O conhecimento sobre o comportamento de fases de misturas binárias ou multicomponentes é de suma importância em aplicações de técnicas de separação ou desenvolvimento de novos produtos e materiais. Especialmente, em se tratando de altas pressões, o conhecimento do equilíbrio S-L-V é importante para o entendimento e projeto de processos de separação e/ou produção nos setores alimentício, farmacêutico e químico (DIEFENBACHER E TÜRK, 2002; FUKNÉ-KOKOT *et al.*, 2000).

Nos últimos anos o interesse em processos para formação de partículas de sólidos orgânicos empregando fluidos supercríticos (FSC) ou gases comprimidos vem aumentando significativamente (MIGUEL *et al.*, 2006; KNEZ E WEIDNER, 2003; DIEFENBACHER e TÜRK, 2002; JUNG e PERRUT, 2001; BERENDES, 1994; GALLAGHER *et al.*, 1989).

Os fluidos supercríticos apresentam como característica uma combinação das propriedades das fases líquida e gasosa. FSC apresenta densidade próxima à do líquido enquanto a viscosidade, a difusividade e a tensão superficial apresentam valores próximos aos do estado gasoso. A aplicação de solventes em estados supercríticos é baseada na observação experimental de que muitos gases apresentam um aumento significativo em seu poder de solvatação quando submetidos a altas pressões (MCHUGH e KRUKONIS, 1994; HOYER, 1985; SCHULTZ *et al.*, 1974). Segundo MCHUGH e KRUKONIS (1994) este poder está relacionado principalmente com a densidade. Observando a Figura II.1 verifica-se que pequenas variações na temperatura e/ou pressão, na região próxima ao ponto crítico, causam grandes variações na densidade e conseqüentemente no poder de solvatação do fluido. Desta forma, é possível alterar as características de solubilidade de um determinado soluto em um FSC controlando-se a pressão e a temperatura do sistema, fato este que torna também FSC interessante nas mais diversas aplicações químicas.

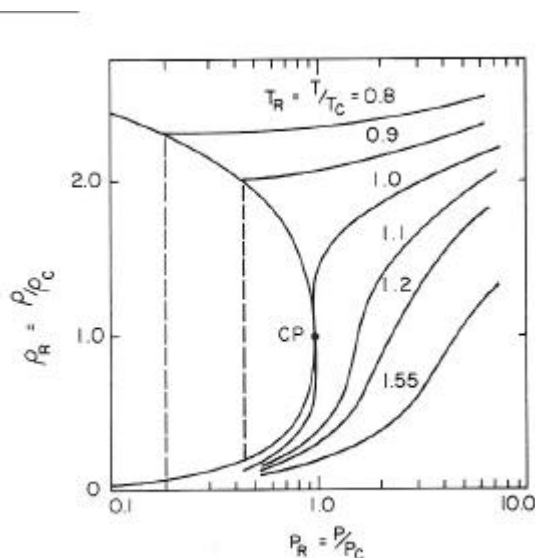


Figura II.1 – Diagrama característico da densidade reduzida em função da pressão reduzida de um componente puro.

Portanto, o conhecimento do comportamento de fases do sistema de interesse é importante. Deste modo é apresentada a seguir uma revisão sobre os comportamentos de fases envolvendo sistemas de fluidos com a presença de sólidos.

II.1. Diagrama de Fases para Sistemas Sólido-Fluido

Misturas sólido-fluido constituem um grande e importante grupo de misturas binárias. No entanto, o comportamento de fases destes sistemas podem apresentar-se complexo. Nesta seção é descrito os dois diagramas de fases esquemáticos do sistema sólido-fluido supercrítico a altas pressões.

A Figura II.2 ilustra o mais simples dos diagramas P-T de um sistema sólido-fluido. As designações V (vapor) e G (gás), aqui apresentadas, são usadas para designar a mesma fase. As curvas CD e MH são as curvas de pressão de vapor dos componentes leve (fluido) e pesado (sólido) puros, respectivamente. A curva MN é a curva de fusão e a curva EM a curva de sublimação do componente pesado puro. Os pontos D e H representam os pontos críticos dos componentes puros. A principal característica deste tipo de sistema é que a curva crítica da mistura corre continuamente entre o ponto crítico do componente pesado e

o ponto crítico do componente leve (linha tracejada). Uma outra linha contínua também é observada, a curva de equilíbrio S-L-V. Esta curva começa no ponto normal de fusão do componente pesado, ocorrendo um aumento da pressão de transição em função da diminuição da temperatura, e finalmente termina em uma temperatura usualmente bem abaixo da temperatura crítica do componente leve (MCHUGH e KRUKONIS, 1994).

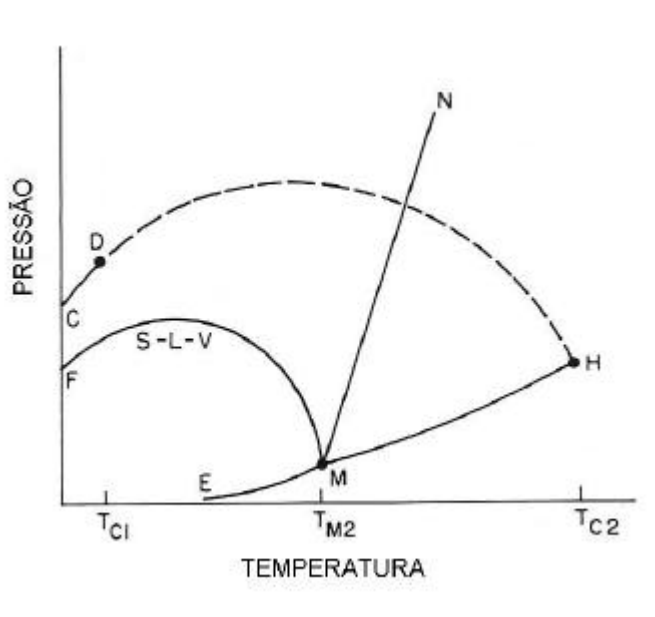


Figura II.2 – Diagrama P-T para o sistema Sólido-Fluido Supercrítico para componentes simétricos.

Normalmente, aumentando a pressão hidrostática aumenta-se o ponto de fusão do sólido puro. Mas quando o sólido é comprimido na presença de um FSC, o ponto de fusão do sólido decai com o aumento da pressão. Segundo MCHUGH e KRUKONIS (1994), conforme a pressão aumenta, uma quantidade maior de gás dissolve-se no componente líquido pesado e então a temperatura necessária para solidificar o componente pesado decai substancialmente. Esta depressão do ponto de fusão do sólido manifesta-se da forma representada pela linha S-L-V na Figura II.2.

Na Figura II.3a é apresentado um diagrama P-T-x para este tipo de sistema. O comportamento de fase descrito na Figura II.3c ilustra um diagrama P-x experimentalmente determinado em T_1 , uma temperatura abaixo da temperatura crítica do componente leve T_{C1} . A baixa pressão o equilíbrio sólido-vapor é observado até que a curva S-L-V seja interceptada. Três fases em equilíbrio existem nesta pressão: um sólido puro, um líquido e um gás. Se a fração de soluto na mistura é menor do que da fase líquida,

observa-se um envelope vapor-líquido com o aumento da pressão. Este envelope eventualmente intercepta o eixo da pressão na pressão de vapor do componente leve puro. Se a composição global da mistura é maior do que da fase líquida, observa-se um equilíbrio líquido-sólido com o aumento da pressão. A isoterma P-x na temperatura T_1 também está ilustrada na Figura II.3a (MCHUGH e KRUKONIS, 1994).

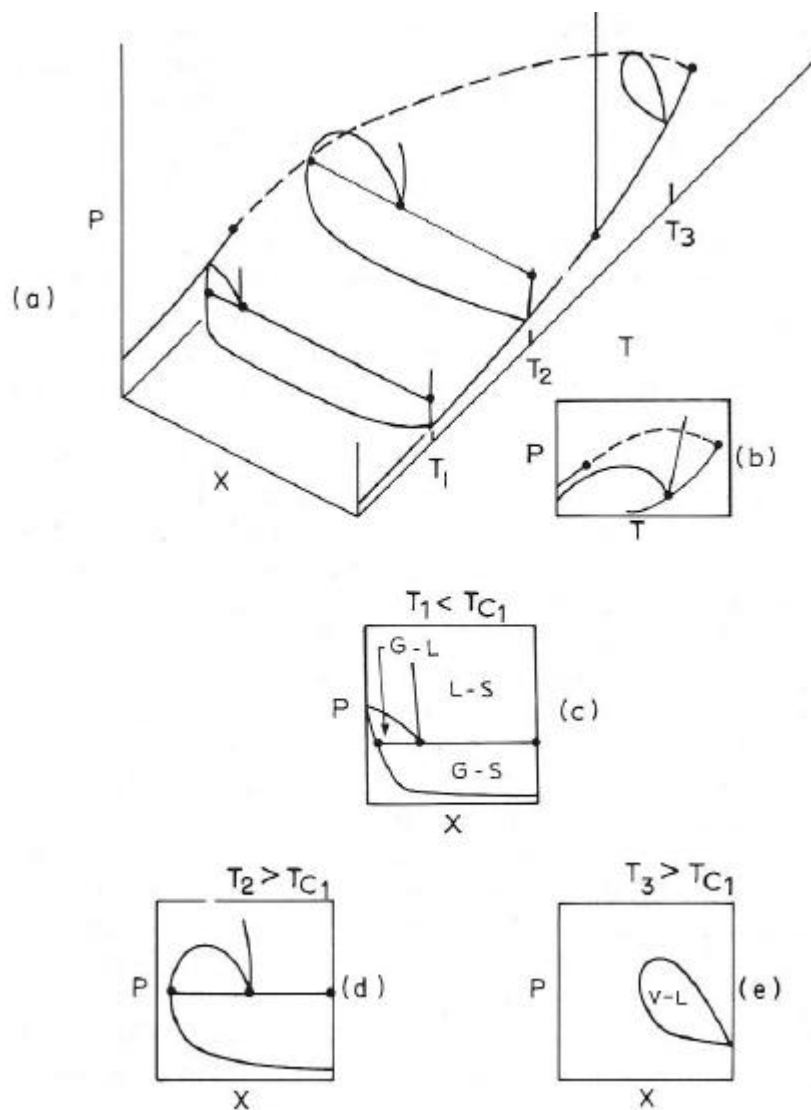


Figura II.3 – Diagramas para o sistema Sólido-Fluido descrito na Figura II.2: (a) P-T-x, (b) P-T e (c, d, e) P-x.

A Figura II.3d apresenta o comportamento de fases quando a temperatura é aumentada para T_2 , temperatura maior do que a temperatura crítica do componente leve. Neste caso o envelope vapor-líquido não intercepta o eixo da pressão e o ponto crítico líquido-vapor da mistura ocorre na pressão mais alta do envelope vapor-líquido. Devido a

um acréscimo da temperatura o envelope em T_2 é maior do que em T_1 . Novamente há um equilíbrio líquido-sólido em pressões acima da linha de equilíbrio S-L-V para misturas ricas do componente pesado. Nota-se, também, que a concentração do componente pesado na fase líquida aumenta substancialmente em função do acréscimo da temperatura de operação. A isoterma P-x na temperatura T_2 também é ilustrada na Figura II.3a (MCHUGH e KRUKONIS, 1994).

Se a temperatura de operação é bem maior do que o ponto normal de fusão do componente pesado puro, o comportamento de fase é descrito pela Figura II.3e, onde há um envelope vapor-líquido a altas concentrações e o ponto crítico líquido-vapor da mistura ocorre na pressão mais alta do mesmo.

Normalmente este tipo de comportamento de fases ocorre em misturas no qual os componentes são quimicamente similares e representa o mais simples dos dois comportamentos possíveis.

No tipo de comportamento mais complexo, Figura II.4, tanto a curva S-L-V como a curva crítica da mistura não são mais contínuas. Isto ocorre usualmente quando o sólido e o FSC são altamente assimétricos, ou seja, diferem consideravelmente em tamanho molecular, estrutura e interações intermoleculares. No comportamento mais complexo, o gás leve não é muito solúvel no líquido pesado, mesmo em altas pressões. Portanto, a depressão do ponto de fusão do sólido pesado não é tão significativa se comparado ao sistema mais simples. (MCHUGH E KRUKONIS, 1994).

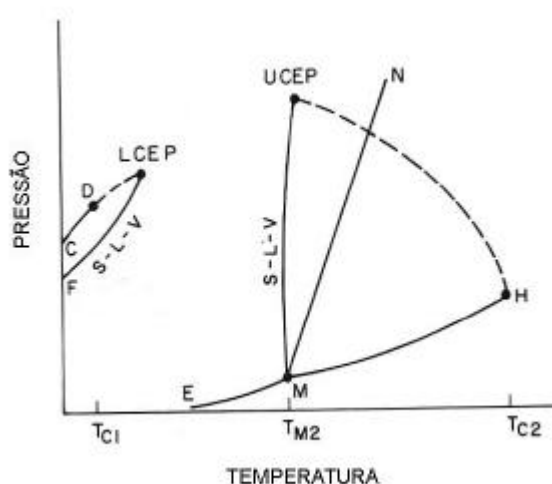


Figura II.4 – Diagrama P-T para o sistema Sólido-Fluido Supercrítico para componentes assimétricos.

Uma das curvas S-L-V começa no ponto normal de fusão do sólido se estendendo até se interceptar na curva crítica da mistura em um UCEP (*Upper Critical End Point*). A uma menor temperatura a curva S-L-V intercepta a curva crítica da mistura em um LCEP (*Lower Critical End Point*). Apenas equilíbrio sólido-fluido existe entre estas curvas S-L-V (MCHUGH E KRUKONIS, 1994).

O comportamento de fase P-T-x para este segundo tipo de sistema sólido-fluido está ilustrado na Figura II.5. Um diagrama P-x na temperatura T_1 , similar a Figura II.3c, já foi inserida dentro do diagrama P-T-x.

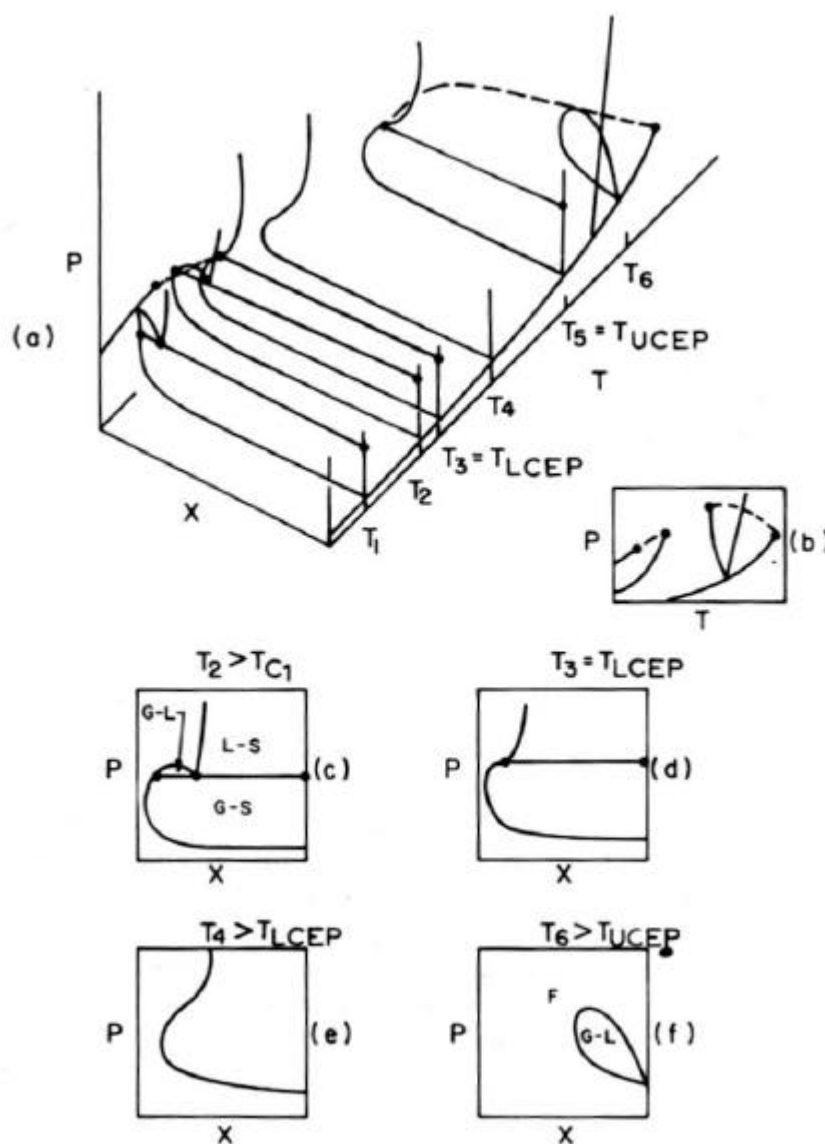


Figura II.5 – Diagramas para o sistema Sólido-Fluido descrito na Figura II.4: (a) P-T-x, (b) P-T e (c, d, e, f) P-x.

O comportamento de fases apresentado na Figura II.5c ocorre quando a temperatura de operação aumenta para a temperatura T_2 , levemente maior do que a temperatura crítica do componente leve T_{C1} . O envelope vapor-líquido diminui consideravelmente e a pressão do ponto crítico da mistura é levemente maior do que a pressão do equilíbrio S-L-V.

Se a temperatura de operação aumenta para T_3 , ocorre o comportamento de fases apresentado na Figura II.5d. Em T_3 , a pressão crítica da mistura do envelope vapor-líquido ocorre precisamente na mesma pressão em que a curva S-L-V é interceptada. Neste ponto observa-se um ponto crítico da mistura com sólido em excesso, e é conhecido como LCEP. Por sua vez, se a temperatura aumenta levemente acima da temperatura LCEP observa-se apenas o comportamento sólido-FSC (MCHUGH E KRUKONIS, 1994).

Uma representação esquemática do comportamento de fases sólido-FSC é ilustrado na Figura II.5e. Esta curva representa a solubilidade do sólido no FSC. Operando em uma temperatura próxima a temperatura do LCEP, a curva de solubilidade do sólido apresenta uma inflexão em pressões próximas do LCEP. Em qualquer ponto crítico líquido-vapor, a curva de vapor deve exibir uma inclinação zero no diagrama P-x, isto é, $(\partial P/\partial x)_T=0$. Se a temperatura é levemente superior à T_{LCEP} o envelope vapor-líquido não existe, como observado na Figura II.5e. A isoterma da solubilidade do sólido também é influenciada pelo comportamento crítico líquido-vapor no LCEP (CORAZZA *et al.*, 2004)

O ponto LCEP é usualmente próximo do ponto crítico do componente leve. A T_{LCEP} é em geral baixa, de forma que a solubilidade do componente pesado no componente leve é extremamente limitada.

A solubilidade do sólido aumentará com o aumento da temperatura, mas não indefinidamente. Isto porque a curva S-L-V de maior temperatura será eventualmente interceptada e o sólido fundirá. Este ponto de interseção entre a curva S-L-V e a curva crítica de L-V da mistura é conhecido como UCEP. No UCEP, um ponto crítico líquido-vapor da mistura ocorre na presença de sólido em excesso, similar ao observado no LCEP.

Nas proximidades do UCEP observa-se uma alta solubilidade do sólido como resultado do comportamento crítico líquido-vapor da mistura. Uma isoterma P-x precisamente em T_{UCEP} é apresentada na Figura II.5a. Esta isoterma parece similar a da Figura II.5d, exceto que a inflexão de solubilidade na temperatura UCEP é muito maior (MCHUGH e KRUKONIS, 1994).

Em temperaturas maiores do que a temperatura de fusão do componente pesado, observa-se um envelope vapor-líquido, como ilustrado na Figura II.5f á temperatura T_6 .

Apresentado os comportamentos de fases para sistemas sólido-fluido, far-se-á em seguida uma breve revisão sobre os métodos empregados no estudo experimental de equilíbrio de fases a altas pressões.

II.2. Métodos Experimentais para Determinação de Equilíbrio de Fases a Altas Pressões

Diversos trabalhos, na literatura, apresentam e discutem métodos experimentais utilizados em estudos sobre equilíbrio de fases a altas pressões (FORNARI *et al.*, 1990; DOHRN e BRUNNER, 1995; VIEIRA DE MELO, 1997; DARIVA, 2000; CORAZZA, 2004). Os diferentes métodos podem ser utilizados de acordo com a necessidade e tipo de sistemas que se deseja investigar e podem ser classificados de acordo com a maneira de análise da composição das fases ou na maneira pela qual uma fase se desloca em relação a outra. A classificação adotada neste trabalho será a mesma adotada por DARIVA (2000) e CORAZZA (2004).

- Método Dinâmico $\left\{ \begin{array}{l} \text{Extrativo (Saturação)} \\ \text{Contínuo} \end{array} \right.$

- Método Estático $\left\{ \begin{array}{l} \text{Sintético} \\ \text{Analítico} \end{array} \right.$

- Método com Recirculação

Métodos dinâmicos são aqueles em que pelo menos uma das fases do sistema está sujeita a um deslocamento em relação a outra, distinguindo-se um do outro pelo contato entre as fases envolvidas. Os métodos estáticos, ao contrário dos métodos dinâmicos, são realizados em sistemas fechados, onde a análise das composições pode ser feita diretamente, com a retirada de amostras das fases em equilíbrio (método estático analítico), ou indiretamente (método estático sintético).

O método com recirculação é classificado por alguns autores como dinâmico, enquanto outros o classificam como estático; dinâmico, pelo fato de ocorrer fluxo de uma fase em relação à outra, e estático, pelas semelhanças em relação à etapa de retirada de amostras das fases em equilíbrio. Historicamente, o método com recirculação surgiu como uma melhoria aos métodos estáticos.

A seguir, cada um dos métodos experimentais apresentados são descritos brevemente, destacando-se suas características, vantagens, desvantagens e aplicações. Optou-se em dividir tais métodos em duas seções; para equilíbrio de fases fluidas e para equilíbrio de fases sólido-fluido.

II.2.1. Métodos para Equilíbrio de Fases Fluidas

Método Dinâmico Contínuo

Este método consiste de uma célula de equilíbrio em que uma mistura de composição constante pré-aquecida é continuamente injetada ocorrendo a separação em duas fases segregadas que fluem ininterruptamente para fora da célula e assim coletadas para análise. Este método foi concebido para estudar o comportamento de fases de misturas contendo componentes termolábeis, com o intuito de reduzir tanto o tempo necessário para atingir as condições de equilíbrio quanto o tempo de residência da mistura na zona de alta temperatura do equipamento.

Na Figura II.6 é apresentado um esquema do aparato experimental deste método. As duas correntes de alimentação, tanto o solvente como o soluto, em fases fluidas são transportadas por bombas de altas pressões, sendo conduzidas a um misturador, ocorrendo a formação de uma mistura de composição global constante a uma pressão especificada. Esta mistura para ser então introduzida na célula de equilíbrio passa primeiramente por um pré-aquecedor, para se atingir a temperatura desejada do experimento, e já dentro da célula, ocorre a separação imediata das duas fases fluidas coexistentes (líquida e gasosa) devido a diferença de densidades. As fases efluentes são expandidas até a pressão atmosférica através de válvulas micrométricas para serem então coletadas e analisadas.

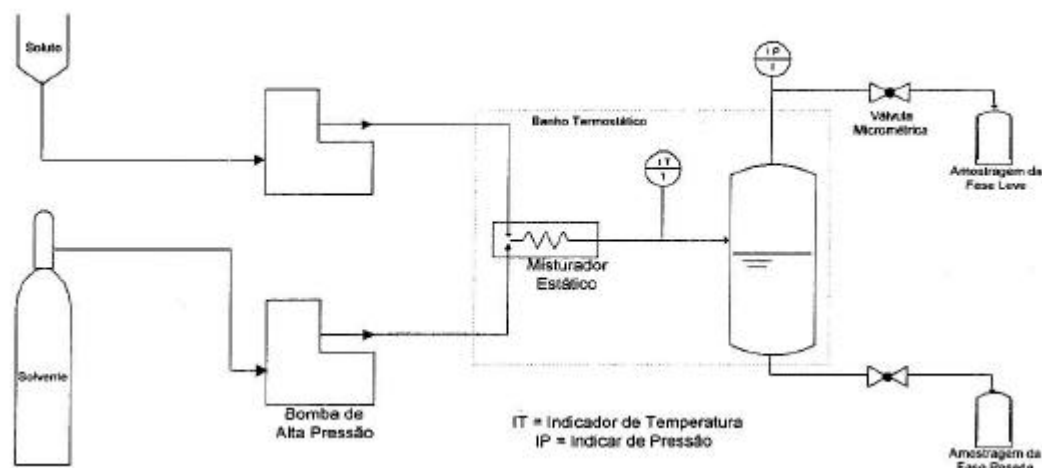


Figura II.6 – Esquema de uma unidade experimental do Método Dinâmico Contínuo.

Este método apresenta como principal limitação a flutuação de pressão, que dificilmente é eliminada, necessitando assim de um controle de pressão mais rigoroso se comparado com outros métodos. Devido a este fato não é recomendável que experimentos sejam realizados em condições próximas ao ponto crítico do sistema. Outra limitação deste método, é que só é aplicável a sistemas em que tanto os componentes puros quanto a mistura sejam fases fluidas ao longo de todo experimento. O alto consumo das espécies químicas envolvidas é também outra desvantagem do método dinâmico contínuo.

Método Estático Sintético

A principal diferença entre os métodos estáticos e os dinâmicos está no fato de que a célula de equilíbrio, uma vez carregada, permanece fechada até o equilíbrio ser atingido. No método estático sintético não há a necessidade de retiradas de amostras devido ao fato da composição das fases ser determinada indiretamente.

A célula de equilíbrio deve conter uma janela, pela qual seja possível a visualização de seu interior, e um pistão, para permitir a variação gradual da pressão no sistema. Normalmente a célula de equilíbrio fica imersa em um banho termostático para poder se controlar a temperatura. Na Figura II.7 é apresentado um esquema de uma unidade experimental deste método.

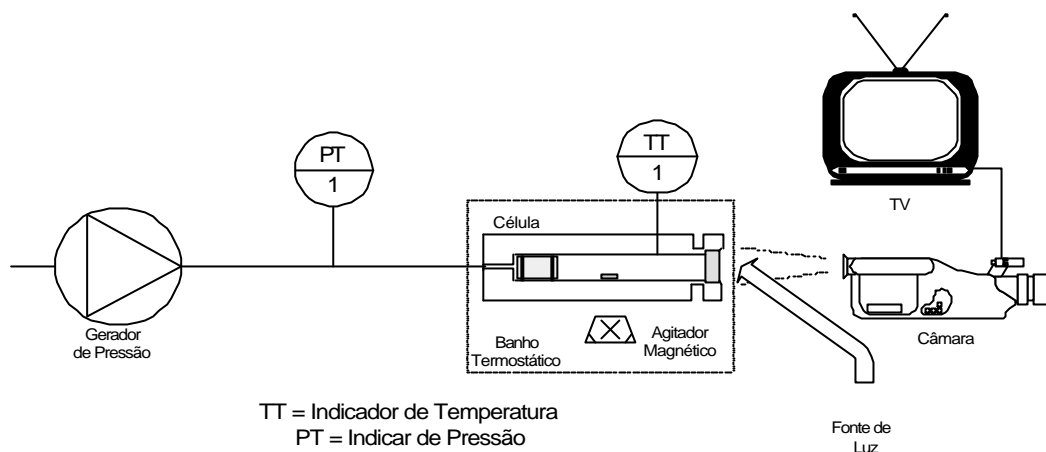


Figura II.7 – Esquema de uma unidade experimental do Método Estático Sintético.

O experimento começa com a introdução de quantidades pré-determinadas de solvente e soluto(s), de tal forma que a composição global inicial da mistura seja conhecida. Após isto, ajusta-se a pressão e a temperatura de modo a se formar uma solução homogênea. Depois de atingido o equilíbrio térmico do sistema varia-se a pressão ou a temperatura até que o surgimento de uma segunda fase seja detectável visualmente. Assim, é possível determinar as condições de transições de fases e traçar as curvas de pontos de bolha e orvalho para transições líquido-vapor ou as curvas de transições líquido-líquido e sólido-fluido. Considera-se a concentração no momento em que ocorre uma transição igual a concentração inicial.

A principal vantagem do método estático sintético é dispensar a retirada de amostras das fases em equilíbrio para análise, fazendo com que o procedimento experimental seja mais simples e evitando que distúrbios nas condições de equilíbrio ocorram. Outra importante vantagem é a redução dos custos operacionais devido a possibilidade de serem utilizadas baixas quantidades de solvente e soluto. Porém, para sistemas multifásicos não é possível se fixar a composição das fases, o que acarreta uma deficiência deste método para sistemas deste tipo.

Método Estático Analítico

A principal diferença entre este método e o método estático sintético refere-se a possibilidade de retirada de amostras das fases em equilíbrio para análise. Embora isto se reflita em uma complicação na unidade experimental, a possibilidade de investigação de sistemas multifásicos faz com que o método estático analítico seja bastante usado. Os

distúrbios causados no estado de equilíbrio devido a retirada de amostras é minimizado pelo fato da densidade das fases a altas pressões ser alta, e conseqüentemente exigir amostras relativamente pequenas.

A célula de equilíbrio utilizada no método estático analítico pode ser de volume variável ou constante. Devido a presença de um pistão a célula de volume variável possui uma maior flexibilidade para o ajuste de pressão. A célula de volume constante é pressurizada bombeando-se um fluido, que pode ser o próprio solvente, até a pressão desejada. Células com visores possibilitam a visualização das transições de fases, sendo este recurso imprescindível para sistemas multifásicos. Na Figura II.8 é apresentado um esquema da unidade experimental utilizada neste método.

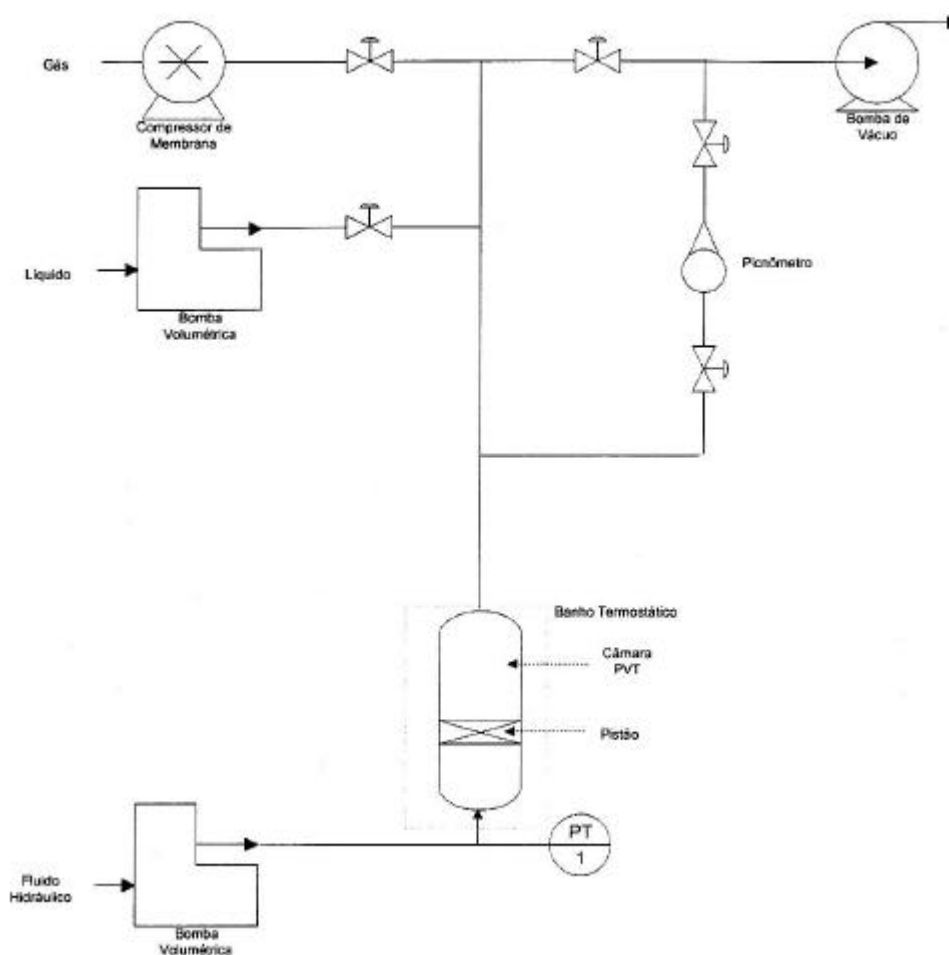


Figura II.8 – Esquema de uma unidade experimental do Método Estático Analítico.

O procedimento experimental começa com a introdução do componente mais pesado na célula. Após a introdução do(s) outro(s) componente(s) pressuriza-se a célula iniciando a agitação, magnética ou mecânica, para minimizar o tempo necessário para se

atingir o equilíbrio. Desliga-se a agitação e aguarda-se o estabelecimento do equilíbrio para só então promover a coleta das amostras.

As maiores dificuldades deste método são retirar as amostras da célula sem provocar perturbações no estado de equilíbrio e transportar as amostras até instrumentos de análise sem mudanças na composição e homogeneidade. Este método não é recomendado para condições próximas ao ponto crítico do sistema devido aos distúrbios serem maiores nesta região.

Método com Recirculação

O método com recirculação surgiu como uma melhoria do método estático analítico, procurando solucionar as perturbações no estado de equilíbrio devido a retiradas de amostras das fases. O principal aspecto deste método é a recirculação das fases leve e/ou pesada, com o auxílio de bombas de alta pressão, através de tubulações externas conforme apresentado na Figura II.9.

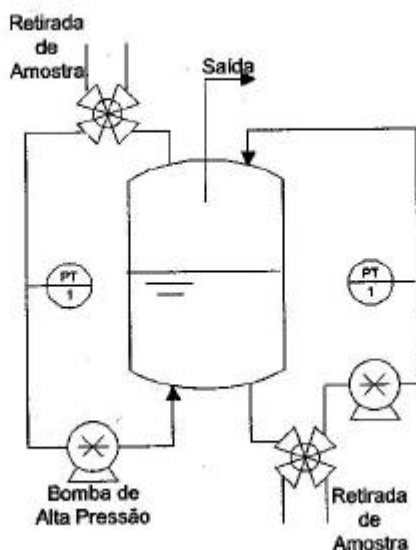


Figura II.9 – Esquema de uma unidade experimental do Método com Recirculação.

O procedimento experimental começa com a introdução do(s) soluto(s) na célula. A pressurização é feita com a injeção do solvente até que se atinja a pressão desejada. Após isto inicia-se o processo de recirculação, onde a fase leve sai pelo topo e é reintroduzida

pelo fundo da célula diretamente na fase pesada, enquanto que a fase pesada é retirada pelo fundo e reintroduzida pelo topo na fase leve.

As principais vantagens do método com recirculação são a redução do tempo para que se atinja o equilíbrio e uma maior praticidade e segurança na amostragem, uma vez que supõe-se que as fases contidas nos *loops* externos representem as fases em equilíbrio. Desta forma pequenas porções dessas fases podem ser isoladas através de válvulas, para posterior análise. A principal desvantagem deste método é o aumento apreciável do custo total da unidade devido a uma maior complexidade na construção do equipamento.

II.2.2. Métodos para Equilíbrio de Fases Sólido-Fluido

Método Dinâmico Extrativo (Saturação)

Este método é utilizado para se determinar a solubilidade de sólidos em solventes supercríticos. Na Figura II.10 é apresentado um esquema de uma unidade onde se emprega este método.

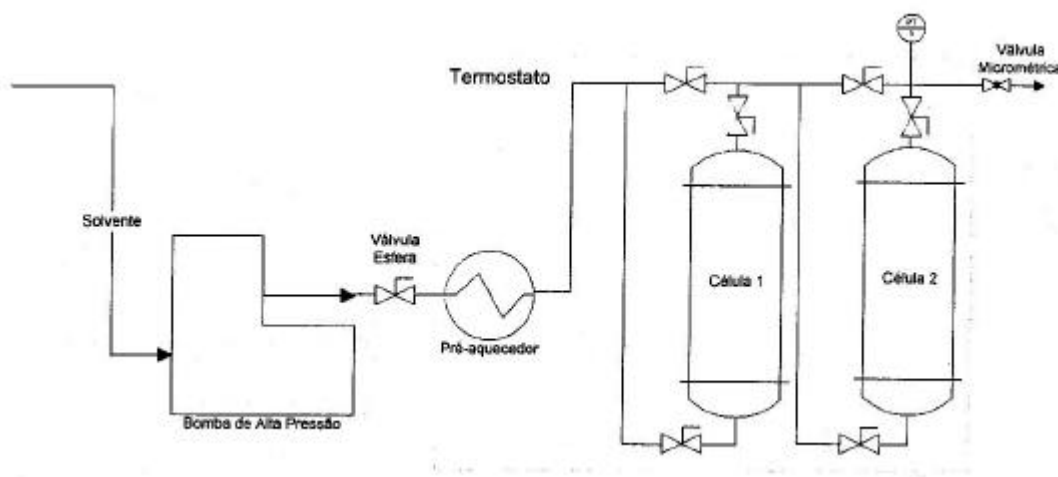


Figura II.10 – Esquema de uma unidade experimental do Método Dinâmico Extrativo.

O procedimento experimental começa com o bombeamento do solvente através de um pré-aquecedor, para se atingir a temperatura desejada, antes de chegar a célula de equilíbrio onde se encontra o sólido ou o líquido a se solubilizar. Para se formar uma solução saturada na saída da célula a vazão do fluido supercrítico deve ser devidamente ajustada para se atingir o tempo de residência necessário para tal saturação. A corrente de

solvente com o soluto solubilizado passa então por uma válvula de expansão e é despressurizada até a pressão atmosférica. Esta redução da pressão causa a diminuição da solubilidade do soluto provocando a sua precipitação ou condensação. Desta forma, o soluto é recuperado em coletores, mantidos a baixas temperaturas, enquanto que o volume do solvente é medido através de fluxímetros com totalizador ou rotâmetros.

Este método é sem dúvida o mais utilizado para a determinação da solubilidade de solutos de baixa solubilidade em fluidos supercríticos e apresenta como principais vantagens a simplicidade de construção e de obtenção das amostras e o baixo custo da unidade experimental. Este método restringe-se a sistemas bifásicos não permitindo a determinação das transições de fases. Este aparato experimental pode ser utilizado para se obter dados de extração ou fracionamento de componentes pesados.

Assegurar que a fase rica de solvente supercrítico está saturada com o soluto é uma das maiores dificuldades deste método. Para isto, a célula de equilíbrio (saturador) deve ser cuidadosamente projetada sendo freqüente a opção por duas ou mais células em série.

Métodos Estáticos

Embora os métodos estáticos tenham sido citados como métodos experimentais para medidas de equilíbrio líquido-vapor, algumas variações e adaptações podem ser feitas para determinação do equilíbrio trifásico S-L-V. Na literatura são apresentadas algumas técnicas experimentais utilizadas para determinação deste equilíbrio.

Estes métodos podem ser separados em duas classes, Método de Solubilidade Estática (com amostragem) e Métodos Sintéticos (sem amostragem).

O método da Solubilidade Estática consiste em determinar a projeção P-T de equilíbrio S-L-V pela amostragem da fase líquida e gasosa (vapor). Esta metodologia também é empregada para medir dados de solubilidade em estados de equilíbrio S-V e S-L.

Os métodos sintéticos diferenciam-se da Solubilidade Estática pela não necessidade de amostragem, sendo a composição das fases do sistema determinada indiretamente.

Segundo CORAZZA (2004), o método de FMP (First Melting Point), inicialmente apresentado por VAN GUNST *et al.* (1953) e posteriormente refinado por MCHUGH e YOGAN (1984), consiste em, a partir de uma condição de equilíbrio S-F a uma pressão constante, obter dados da curva S-L-V em um diagrama P-T com o aumento gradativo da temperatura. Esta transição sólido-fluido para líquido-fluido ocorre devido a fusão do sólido e a determinação do equilíbrio trifásico é determinado quando a variação da

temperatura na transição de fases é mínima. O método de FFP (First Freezing Point) é similar ao anterior com a diferença que os dados da curva S-L-V são obtidos com a diminuição gradativa da temperatura a partir de um equilíbrio L-V. Ambas metodologias são eficazes para sistemas em que ocorrem o UCEP e o LCEP.

No método da Capilaridade Modificado, proposto por WEIDNER *et al.* (1997), um capilar carregado com o sólido é acoplado a um termopar e inserido no interior da célula, sendo o procedimento de fusão e solidificação do sólido similar aos descritos anteriormente. O método do Congelamento Modificado, apresentado por FREUND e STEINER (citado por FUKNÉ-KOKOT *et al.*, 2000), tem como diferença no equipamento um tubo de resfriamento no interior da célula, no qual o resfriamento se dá por uma rápida expansão de CO₂ no interior do tubo. O procedimento consiste em, a partir do equilíbrio L-V, obter-se dados da projeção P-T do equilíbrio S-L-V com rápidos resfriamentos no centro da célula até que se formem cristais e não ocorra o re-derretimento dos mesmos. Ambos métodos modificados apresentam como vantagem a rapidez na obtenção dos resultados, porém apresentam inviabilidade na medida de UCEP, uma vez que há opalescência neste ponto.

Apresentados os métodos experimentais para medidas de equilíbrio de fases a altas pressões segue-se algumas considerações finais sobre tais métodos.

II.3. Considerações sobre os Métodos Experimentais.

Analisando as diversas metodologias experimentais que vêm sendo aplicadas ao estudo do equilíbrio de fases a altas pressões, pode-se dizer que elas são complementares quanto a aplicação, pois cada uma contém peculiaridades que as fazem mais eficazes para determinados tipos de análises. Por exemplo, o método mais simples e, certamente o mais barato, é o método dinâmico extrativo, o qual fornece dados satisfatórios para sistemas contendo sólidos, no entanto, este método não permite obter dados precisos de sistemas muito voláteis, multicomponentes ou multifásicos. Os métodos analíticos (estático ou de circulação) são mais precisos na análise das fases devido a retirada de amostras mas, esta mesma retirada pode causar perturbações no equilíbrio em sistemas a altas pressões. A análise próxima ao ponto crítico também é um problema delicado, por causa de se ter

grandes variações na densidade do sistema com pequenas variações na temperatura e na pressão. Sendo assim, o método estático sintético é o mais aconselhável justamente ao fato de não necessitar de retirada de amostras. Por outro lado, este método não é apropriado para sistemas multifásicos.

Em suma, antes de optar por uma metodologia experimental, deve se ter em mente exatamente que tipo de sistema está se investigando e que tipo de informação deseja-se. Nunca se deve esquecer do fator custo, um fator primordial que muitas vezes limita determinados métodos experimentais. Quanto mais sofisticado for o aparato maior será o custo.

Neste trabalho a metodologia adotada foi a estática sintética devido a alguns fatores, entre eles, vale ressaltar que foram feitas medidas de transições de fases nas proximidades do ponto crítico do CO₂, sendo medidas transições do tipo F→L-V e F→F-S. O método estático sintético é o mais recomendado nesta região devido ao fato de não necessitar de retirada de amostras e assim, evitar possíveis perturbações no sistema. Outro fator determinante da utilização desta metodologia foi a disponibilidade da unidade experimental.

II.4. Considerações sobre os Sistemas Binários.

SCURTO *et al.* (2001) estudaram o comportamento de fases do sistema CO₂+clorofórmio numa faixa de temperatura de 303,15 a 333,15 K e pressões de até 100 bar, utilizando o método estático analítico para obtenção dos dados experimentais de equilíbrio líquido-vapor. Neste trabalho observou-se que o sistema CO₂+clorofórmio apresenta total miscibilidade. Os dados experimentais foram modelados com a equação de estado Peng-Robinson usando a regra de mistura de van der Waals-1 (vdW-1) e a regra de mistura de Wong-Sandler (WS) incorporando o modelo da energia livre em excesso UNIQUAC.

Para os sistemas envolvendo o esteróide, KOSAL *et al.* (1992) mediram valores experimentais de solubilidade da progesterona em CO₂ supercrítico com e sem a adição de N₂O como co-solvente. Os valores experimentais foram correlacionados usando a equação

cúbica de estado de Peng-Robinson modificada com uma regra de mistura binária com dependência da densidade.

ALESSI *et al.* (1996) mediram a solubilidade da progesterona em CO₂ usando o método dinâmico extrativo em pressões entre 100 e 240 bar e nas temperaturas de 40,0 e 60,0°C. Nestas temperaturas e faixa de pressões, a solubilidade obtida no trabalho foi de $0,18 \times 10^{-4}$ a $7,37 \times 10^{-4}$ em fração molar de progesterona. As partículas foram produzidas por RESS em diferentes condições e foram comparadas entre si no diâmetro de partícula, na distribuição do diâmetro de partícula e na superfície específica.

A partir dos trabalhos encontrados na literatura, verificou-se a baixa solubilidade da progesterona em CO₂, devido a este fato, o presente trabalho teve o intuito de estudar o comportamento de fases de algum solvente orgânico que pudesse vir a ser utilizado como co-solvente para progesterona. Além disso, como um dos objetivos futuros é o encapsulamento da progesterona em biopolímeros e sendo a sua solubilidade em CO₂ extremamente baixa e contrariamente alta em clorofórmio, o estudo do comportamento de fases do clorofórmio nos solventes testados torna-se fundamental.

Nos demais sistemas, propano+clorofórmio, propano+progesterona e n-butano+progesterona, não foram encontrados trabalhos na literatura até o momento que reportem dados experimentais de solubilidade e equilíbrio de fases a altas pressões.

CAPÍTULO III

MATERIAIS E MÉTODOS

Nesta seção são apresentadas as descrições dos materiais utilizados, do aparato experimental e do procedimento para a obtenção dos dados experimentais. Será apresentado também, a metodologia da modelagem termodinâmica.

III.1. Materiais

Na Tabela III.1 são apresentados as procedências e as purezas de todos os componentes químicos utilizados neste trabalho, os quais foram utilizados sem nenhum pré-tratamento de purificação.

Tabela III.1 – Características das substâncias usadas.

Componente	Procedência	Pureza
Dióxido de Carbono	White Martins	99,9 %
Propano	AGA	99,5 %
n-Butano	AGA	99,0 %
Clorofórmio	VETEC	99,8 %
Progesterona	INDEX Farmacêutica	99,98 %

Na Tabela III.2 são apresentados os valores das propriedades críticas e fatores acêntricos (ω) dos componentes utilizados.

Tabela III.2 – Valores das propriedades críticas e fator acêntrico dos componentes puros

Componente	PM (g/gmol)	Tc (K)	Pc (bar)	ω
Dióxido de Carbono ⁽¹⁾	44,01	304,1	73,80	0,239
Propano ⁽²⁾	44,094	369,8	42,50	0,153
n-Butano ⁽³⁾	58,124	425,2	38,00	0,199
Clorofórmio ⁽⁴⁾	119,378	536,4	53,70	0,218
Progesterona ⁽⁵⁾	314,46	932,3	19,15	0,52

(1), (2), (3), (4) Reid *et al.* 1987, (5) Alessi *et al.* 1996.

III.2. Aparato Experimental

As medidas experimentais de equilíbrio de fases a altas pressões realizadas neste trabalho foram conduzidas em uma célula de volume variável com visualização, baseada no método estático sintético. A unidade experimental esta esquematicamente representada pela Figura III.1, e uma vista frontal da unidade na Figura III.2:

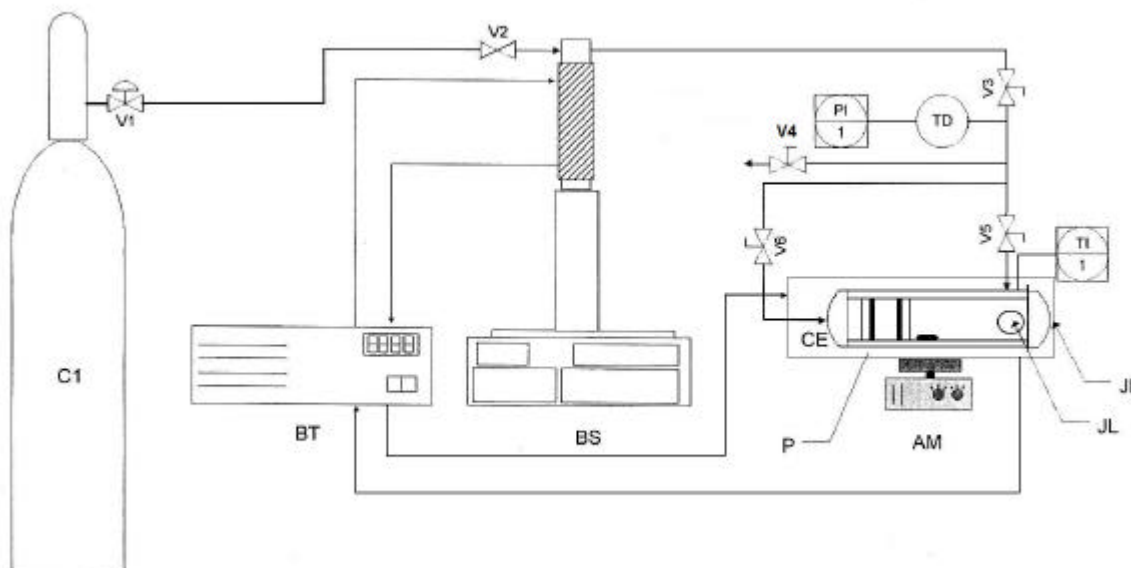


Figura III.1 – Diagrama esquemático do aparato experimental.

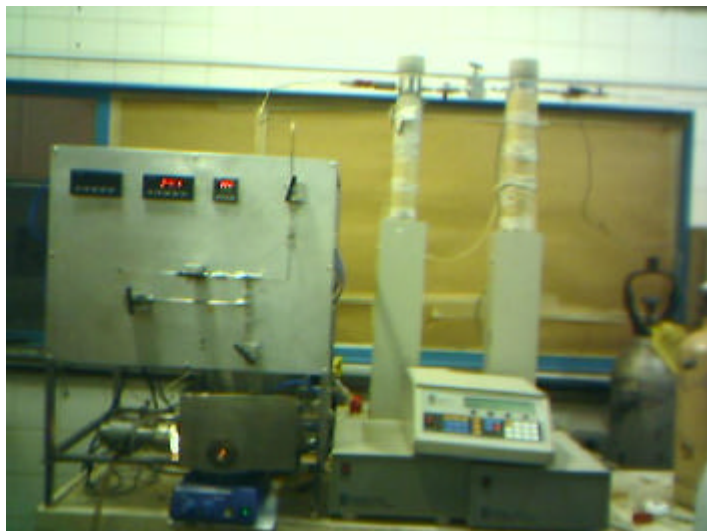


Figura III.2 – Vista geral da unidade experimental.

Os componentes da unidade são descritos a seguir:

C1) Cilindro de solvente. Armazena o solvente utilizado nos experimentos (CO_2 , propano e n-butano).

V1) Válvula. Quando aberta permite o fluxo de solvente do cilindro para a bomba.

V2) Válvula de Retenção. Impede a volta do solvente da bomba para o cilindro.

BS) Bomba de Alta Pressão Tipo Seringa. Foram utilizadas duas bombas; quando o solvente utilizado era CO_2 , utilizou-se de uma bomba marca ISCO, modelo 500D, com capacidade máxima de 500 mL e 250 bar de pressão. Quando o solvente utilizado era propano ou n-butano, utilizou-se de uma bomba marca ISCO, modelo 260D, com capacidade máxima de 260 mL e 500 bar de pressão.

CE) Célula de equilíbrio: consiste de um cilindro de aço inox 316, com capacidade máxima de 25 mL. No interior da célula existe um pistão móvel que tem por objetivo controlar o volume e, conseqüentemente, a pressão do sistema. Na Figura III.3 pode ser visualizada a célula de equilíbrio utilizada. A célula possui duas entradas superiores: uma para conexão com o termopar (TI) e outra com a válvula de alimentação (V5); uma entrada lateral onde é fixada a janela de safira lateral (JL) para entrada de luz e entradas frontal (JF), para permitir a visualização do interior da célula, e traseira (fechamento e conexão com a válvula V6).

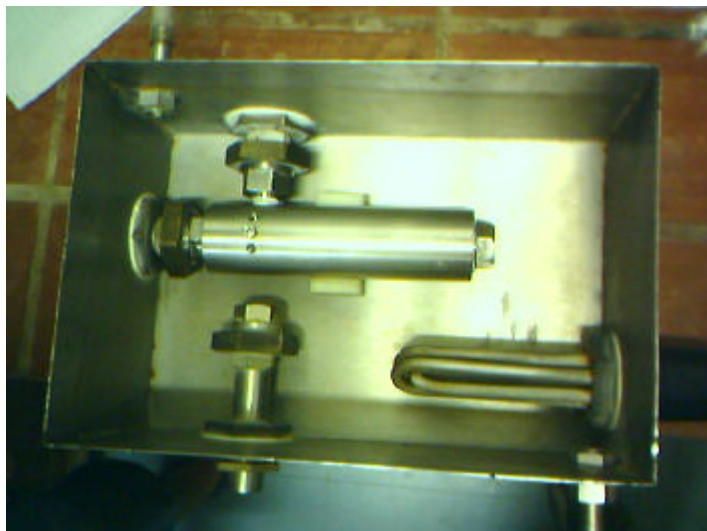


Figura III.3 - Célula de equilíbrio de volume variável

P) Pistão: é inserido no interior da célula e possui dois anéis BUNA N90 localizados em suas extremidades permitindo seu deslizamento pelo interior da célula, para controle de pressão, e garantindo a vedação entre a câmara do fundo e da frente da célula.

V3) Válvula Agulha (Marca HIP, Modelo 15-11AF2): permite o fluxo de solvente.

V4) Válvula Agulha (Marca HIP, Modelo 15-11AF2): usada para descarga da célula.

V5) Válvula Agulha (Marca HIP, Modelo 15-11AF1): permite a alimentação de solvente à célula. A válvula em questão permite uma abertura gradual e, conseqüentemente, uma regulação do fluxo de solvente alimentado à célula.

V6) Válvula Agulha (Marca HIP, Modelo 15-11AF1): permite a compressão do fundo da célula.

TI) Indicador de Temperatura (Marca COEL, Modelo HW4200): é um conjunto composto por um termopar do tipo T mais um indicador de temperatura. O termopar é inserido diretamente no interior da célula para leitura da temperatura do sistema.

TD) Transdutor de Pressão (Smar LD 301): é conectado a linha proveniente da bomba para medir a pressão do sistema.

PI) Indicador de Pressão (Smar HT2): recebe um sinal digital do TD e indica a pressão na linha.

AM) Agitador Magnético (Marca IKA): proporciona a agitação do sistema no interior da célula acionando uma barra magnética revestida com teflon.

BT) Banho Termostático (Marca TECNAL, Modelo TE-184): utilizado para controlar a temperatura no cilindro da bomba e do banho da célula.

III.3. Procedimento Experimental

O procedimento experimental para medidas de equilíbrio de fases a altas pressões inicia com o carregamento do cilindro da bomba com o solvente proveniente do cilindro de estocagem.

A carga de solvente envolve algumas etapas, sendo a primeira a transferência do solvente do cilindro para a câmara interna da bomba. Deve-se dispor de uma quantidade de solvente relativamente grande dentro da câmara já que o próprio solvente é utilizado como fluido pressurizador. Quando o fluido de trabalho era o CO₂, a abertura das válvulas V1 e V2 era suficiente para se obter uma boa quantidade de solvente na câmara interna da bomba. Quando se operava com propano e n-butano a simples abertura destas válvulas não era suficiente para deslocar uma quantidade razoável de solvente para a câmara da bomba, uma vez que as pressões de vapor destes solventes são baixas a temperatura ambiente. Desta forma, a temperatura na camisa do cilindro da bomba era ajustada em torno de 5°C e o cilindro era deixado aberto por cerca de 1 hora. Este tempo e temperatura são funções do solvente de trabalho. Para o propano, com tais valores eram deslocados cerca de 150 mL de solvente no estado líquido para dentro do cilindro da bomba. Para uma corrida experimental eram necessários cerca de 30 mL de solvente liquefeito. É importante notar que, quanto maior a quantidade de solvente transferida para dentro da câmara da bomba, menor era o número necessário de repetições do procedimento de recarga.

Posteriormente, ajustava-se a temperatura no banho termostático (BT), para manter a temperatura no cilindro da bomba constante, e com a pressão ainda em baixos valores abria-se as válvulas V3, V4, V5 e V6 para retirada de ar das tubulações. Após alguns segundos fechava-se as válvulas V4, V5 e V6 e elevava-se a pressão através da bomba, pressurizando-se toda a linha.

Enquanto a pressão estabilizava procedia-se a montagem da célula de equilíbrio. Primeiramente, o pistão era montado, sendo que o fechamento das extremidades do pistão era efetuado de tal forma que o mesmo pudesse deslizar pelo interior da célula e não permitisse a passagem de volume do fundo para frente e vice-versa. Posteriormente, manipulava-se as roscas de fechamento do fundo da célula. Quando o soluto em questão era a progesterona, realizava-se a pesagem antes da carga do mesmo pela parte frontal da célula. Posteriormente, manipulava-se as roscas de fechamento da frente da célula, conectando-se então a célula à cuba. Fechava-se com roscas para evitar o vazamento de

água do banho e colocava-se na posição adequada na unidade experimental. Quando o soluto era um líquido (etanol ou clorofórmio), este era injetado através de uma seringa com agulha previamente pesada através do orifício onde é conectado o sensor TI.

Na metodologia sintética estática aqui empregada, é imprescindível conhecer a composição global do sistema em estudo. Assim, dependendo do sistema a ser analisado e a composição desejada, a quantidade de soluto era pesada em uma balança analítica (METTLER AE200). A quantidade de solvente adicionada era avaliada pela variação de volume registrada na bomba, uma vez que, a temperatura e a pressão da bomba são conhecidas e mantidas constantes durante o carregamento do solvente, a massa adicionada é determinada através da equação abaixo,

$$m = V \cdot r$$

em que, m = massa de solvente adicionada (g), V = volume de solvente adicionado (cm^3) e r = densidade do solvente a T e P especificados (g/cm^3).

Os valores de densidade do CO_2 , em função da temperatura e da pressão, foram obtidos a partir de Angus *et al.* (1976). Para $T=20,0^\circ\text{C}$ e $P=100,0$ bar o valor da densidade usada foi $0,865 \text{ g}/\text{cm}^3$. Os valores de densidade do propano e n-butano foram obtidos através do Método de Hankinson-Brost-Thomson (HBT) (REID *et al.*, 1987). Para o propano a $25,0^\circ\text{C}$ e $60,0$ bar o valor da densidade calculada foi de $0,509 \text{ g}/\text{cm}^3$ e para o n-butano a $25,0^\circ\text{C}$ e $50,0$ bar o valor calculado foi de $0,583 \text{ g}/\text{cm}^3$.

Uma vez que o sistema estava estabilizado (fluxo da bomba estável em $\pm 0,001$ mL/min), a válvula V5 era aberta lentamente, permitindo a entrada de solvente na célula, até que o volume da câmara da bomba atingisse o valor pré-estabelecido para fornecer a composição desejada dentro da célula de equilíbrio. Durante o processo de carga do solvente, nenhuma pressão era aplicada no fundo do pistão, para permitir que o experimento começasse com a célula em seu volume máximo. Após a alimentação, a pressão do sistema era então reduzida e, com a válvula V5 fechada, a válvula V6 era aberta para permitir que o solvente pressuriza-se o fundo da célula. Neste instante iniciava-se a agitação da mistura por meio do agitador magnético. O sistema de aquecimento era então acionado.

O sistema de controle de temperatura consistiu em dois subsistemas diferentes. O primeiro consistia de um sistema de aquecimento utilizando o banho termostático (BT) e a cuba onde era fixada a célula de equilíbrio, sendo utilizado para os sistemas contendo

CO₂+Etanol (teste preliminar), CO₂+Clorofórmio, CO₂+Progesterona e Propano+Clorofórmio, devido o limite de temperatura para obtenção dos dados experimentais (temperatura máxima de 70 °C). O procedimento iniciava-se enchendo com água a cuba, onde a célula estava conectada. Através de mangueiras ligadas ao banho termostático, efetuava-se a circulação de água na cuba e a aquecia-se até o valor pré-determinado no banho. A temperatura da solução no interior da célula era então indicada pelo sistema termopar/indicador de temperatura (TI).

Para os sistemas contendo Propano+Progesterona e n-Butano+Progesterona investigou-se o equilíbrio de fases em temperaturas acima de 70 °C. Para tal utilizou-se um sistema alternativo de aquecimento. Este sistema, substituiu o banho de aquecimento por uma resistência elétrica conectada a um controlador e utilizou-se um agitador acoplado a cuba para homogeneizar a temperatura.

Quando a temperatura estabilizava no valor desejado para o experimento, a pressão na célula era aumentada com auxílio da bomba de seringa (utilizando-se o próprio solvente como fluido hidrostático), até a visualização de uma única fase no interior da célula de equilíbrio.

Neste trabalho, utilizando a mesma unidade experimental, foram observados e medidos dois tipos de transições de fases: transição do tipo F→L-V e do tipo F→F-S. Para as transições F→L-V adotava-se o seguinte procedimento: mantinha-se a temperatura constante e a solução sob agitação e iniciava-se a despressurização lenta do sistema através da diminuição gradativa da pressão pela bomba. A despressurização era mantida até o surgimento de uma segunda fase, sendo que ao menor sinal da transição de fases a ação da bomba era interrompida. Aguardava-se alguns minutos para a estabilização do sistema e identificação do tipo de transição de fases. Após estabilizar a oscilação da pressão neste ponto, anotava-se o seu valor e em seguida pressurizava-se novamente o sistema para repetição do procedimento. Uma transição era denominada ponto de bolha quando pequenas bolhas apareciam no topo da célula. Já num ponto de orvalho uma fina névoa e/ou gotículas de líquido surgiam dentro da célula. Em ambos os casos, a composição da fase predominante é considerada igual à composição global da mistura.

Para as transições F→F-S, após a visualização de uma única fase, ajustava-se a pressão até um valor desejado e mantinha-se este valor constante. Iniciava-se uma variação lenta e gradativa da temperatura do sistema até o início da formação de sólidos no interior da célula, neste momento interrompia-se a variação da temperatura e esperava-se a

estabilização do sistema. Mantendo-se a presença de sólidos o sistema era então aquecido até a formação de uma única fase, e o procedimento repetido. A temperatura de transição de fase foi considerada como uma média das temperaturas no qual era possível visualizar-se o aparecimento da fase sólida.

Estes procedimentos eram repetidos 3 vezes para avaliar a reprodutibilidade da metodologia experimental e obter um valor médio de temperatura e de pressão para as transições de fases observadas.

III.4. Modelagem Termodinâmica

Para modelagem dos dados experimentais obtidos no presente trabalho foi utilizado o critério de isofugacidade das fases em equilíbrio.

Para equilíbrio L-V tem-se:

$$\hat{f}_i^V = \hat{f}_i^L \quad (i=1,\dots,nc) \quad (\text{III.1})$$

em que nc é o numero de componentes e a fugacidade do componente “i” na fase líquida (\hat{f}_i^L) e na fase vapor (\hat{f}_i^V) é dada por:

$$\hat{f}_i^a = \hat{f}_i^a x_i P \quad (i=1,\dots,nc) \quad (\text{III.2})$$

em que, α pode representar tanto a fase líquida como a fase vapor, \hat{f}_i^a é o coeficiente de fugacidade do componente “i” na fase α , x_i é a fração molar e P a pressão.

Para o calculo do \hat{f}_i^a foi empregada a equação cúbica de estado de Peng-Robinson (ECE-PR) que, apesar da sua simplicidade, tem apresentado resultados satisfatório (SANDLER, 1994):

$$P = \frac{RT}{\underline{V} - b} - \frac{a}{\underline{V}^2 + 2b\underline{V} - b^2} \quad (\text{III.3})$$

no qual P é a pressão absoluta do sistema, T a temperatura absoluta e V o volume molar. Para o cálculo dos coeficientes a e b da equação (III.3) foi empregado a regra de mistura quadrática de van der Waals a dois parâmetros, independentes da temperatura (vdW2), seguindo a maioria das regras propostas na literatura, que podem ser consideradas casos especiais da regra de mistura quadrática:

$$a = \sum_{i=1}^{nc} \sum_{j=1}^{nc} x_i x_j a_{ij} \quad (\text{III.4})$$

$$b = \sum_{i=1}^{nc} \sum_{j=1}^{nc} x_i x_j b_{ij} \quad (\text{III.5})$$

Os parâmetros a_{ij} e b_{ij} representam a energia de atração e repulsão entre as moléculas dos componentes “i” e “j” do sistema, e são expressos pela seguinte regra de combinação:

$$a_{ij} = a_{ji} = \sqrt{a_{ii} a_{jj}} (1 - k_{ij}) \quad (\text{III.6})$$

$$b_{ij} = b_{ji} = \left(\frac{b_{ii} + b_{jj}}{2} \right) (1 - l_{ij}) \quad (\text{III.7})$$

no qual k_{ij} e l_{ij} são parâmetros de interação binária entre os componentes de uma mistura.

Para a ECE-PR tem-se que:

$$b_{ii} = 0,07779 R \frac{Tc_i}{Pc_i} \quad (\text{III.8})$$

$$a_{ii} = a(Tc) \mathbf{a}(T) \quad (\text{III.9})$$

no qual:

$$a(Tc) = \frac{0,4572R^2Tc_i^2}{Pc_i} \quad (\text{III.10})$$

$$\mathbf{a}(T) = \left[1 + f(\mathbf{w}) \left(1 - \sqrt{\frac{T}{Tc_i}} \right) \right]^2 \quad (\text{III.11})$$

sendo,

$$f(\mathbf{w}) = 0,37464 + 1,54226\mathbf{w} - 0,26992\mathbf{w}^2 \quad (\text{III.12})$$

Através das equações (III.11) e (III.12) ficam incorporadas as dependências da temperatura e do fator acêntrico em a .

Quando se trata de equilíbrio S-F, a equação de isofugacidade é resolvida para a fase sólida e a fase fluida, sendo que a fase sólida é considerada soluto puro.

$$\hat{f}_2^s = \hat{f}_2^F \quad (\text{III.13})$$

o subscrito 2 refere-se ao soluto (progesterona) e os sobrescritos “s” e “F” a fase sólida e a fluida, respectivamente.

A fugacidade da fase fluida pode ser dada por:

$$\hat{f}_2^F = w_2 \hat{f}_2^F P \quad (\text{III.14})$$

no qual w pode ser a fração molar na fase líquida (x) ou na fase vapor (y).

A fugacidade da fase sólida pode ser calculada por:

$$\hat{f}_2^s(T, P) = \hat{f}_2^{LSR}(T, P) \cdot \exp \left[\int_{P_2^{sat}}^P \frac{V_2^s - V_2^{LSR}}{RT} dP + \frac{\Delta h_2^{fus}}{RT_2^{fus}} \left(1 - \frac{T_2^{fus}}{T} \right) \right] \quad (\text{III.15})$$

sendo $f_2^{LSR}(T,P)$ a fugacidade do sólido puro no estado de líquido sub-resfriado em função da temperatura e da pressão do sistema. Considerando que o volume específico do sólido no estado de líquido sub-resfriado (V_2^{LSR}) depende fracamente da pressão tem-se:

$$\hat{f}_2^s(T,P) = \hat{f}_2^{LSR}(T,P) \cdot \exp \left\{ \frac{(V_2^s - V_2^{LSR})[P - P_2^{sat}(T)]}{RT} + \frac{\Delta h_2^{fus}}{RT_2^{fus}} \left(1 - \frac{T_2^{fus}}{T} \right) \right\} \quad (\text{III.16})$$

Os dados, na literatura, da pressão de saturação (sublimação) da progesterona (P_2^{sat}) são escassos e as metodologias para sua medição, questionáveis. A pressão de saturação depende da temperatura como observa-se no trabalho de ALESSI *et al.* (1996), no qual relata um valor de $4,26 \times 10^{-9}$ bar para temperatura de 333 K. Assim, neste trabalho foi considerada uma pressão de saturação igual a zero.

O calor de fusão (Δh_2^{fus}) e a temperatura de fusão (T_2^{fus}) da progesterona foram medidos por análise de Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC-50, Marca Shimadzu) no Departamento de Química da UEM. Na Figura III.4 e Tabela III.3 encontram-se os resultados da análise DSC da amostra de progesterona.

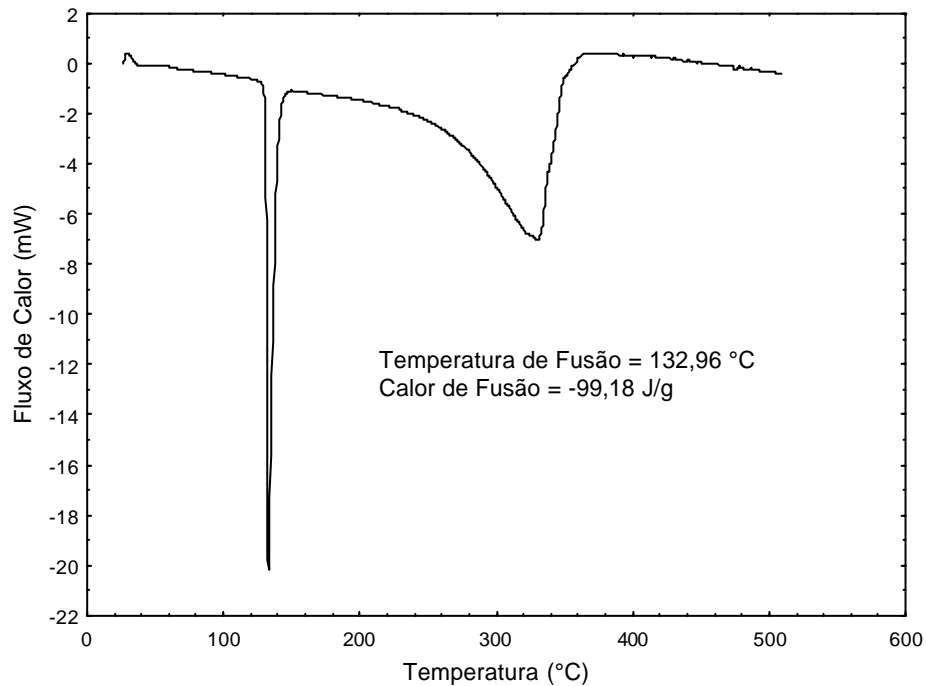


Figura III.4 – Análise DSC da amostra de progesterona.

Tabela III.3 – Resultados da análise DSC da amostra de progesterona.

T inicial do pico [°C]	T final do pico [°C]	T de fusão [°C]	Calor de Fusão [J/g]
119,36	148,29	132,96	99,18

Neste trabalho foi utilizado um programa computacional desenvolvido por CORAZZA (2004), no qual estão incorporadas as equações apresentadas acima, sendo que, os sistemas de equilíbrio líquido-vapor são resolvidos com algoritmo do tipo ponto de bolha (dados T e x, determina-se P e y).

A função objetivo utilizada para o cálculo dos parâmetros de interação, k_{ij} e l_{ij} , para modelar o equilíbrio L-V foi:

$$FO1 = \sum_{k=1}^{NCD} \sum_{j=1}^{NPE} \left(\frac{P_{jk}^{calc} - P_{jk}^{exp}}{S_{Pjk}} \right)^2 \quad (III.15)$$

e para o equilíbrio S-F:

$$FO2 = \sum_{k=1}^{NCD} \sum_{j=1}^{NPE} \left(\frac{T_{jk}^{calc} - T_{jk}^{exp}}{S_{Tjk}} \right)^2 \quad (III.16)$$

em que NCD é o número de conjunto de dados e NPE é o número de pontos experimentais considerados em cada conjunto.

O método de otimização Simulated Annealing (Press *et al.*, 1992) foi utilizado para minimizar ambas as funções objetivos propostas.

No capítulo seguinte são apresentados os dados experimentais medidos e os resultados da modelagem.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Este capítulo abrange os aspectos experimentais de equilíbrio de fases a altas pressões obtidos neste trabalho, assim como a modelagem e a discussão de tais dados. Os sistemas binários medidos foram CO_2 +clorofórmio, propano+clorofórmio, CO_2 +progesterona, propano+progesterona e n-butano+progesterona.

Os resultados experimentais para estes sistemas binários são apresentados nas seções seguintes, mostrando os resultados de pressão, temperatura, composição molar e o tipo de transição de fases verificado em cada medida, assim como o desvio padrão das medidas de pressão.

IV.1. Testes Preliminares.

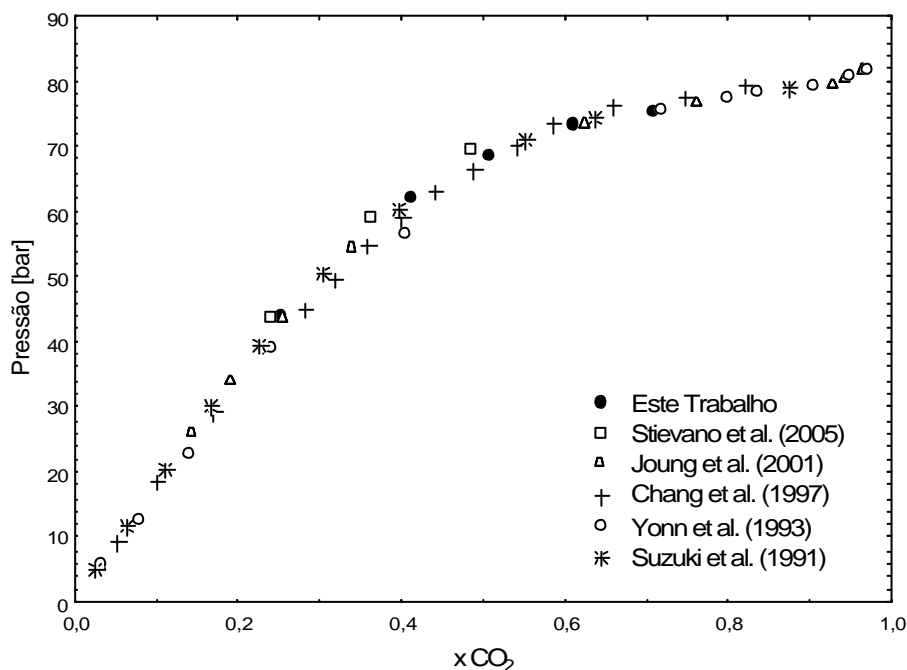
Para validar a unidade experimental, alguns testes preliminares foram realizados. O primeiro teste consistiu em medir a pressão de vapor do CO_2 puro, para isto, o procedimento adotado foi carregar a célula com uma massa qualquer de CO_2 e pressurizá-lo até a visualização de uma única fase no interior da célula. Após isto, a uma temperatura constante, a pressão era lentamente diminuída até a visualização de formação de pequenas bolhas de vapor no topo da célula. As pressões de vapor do CO_2 medidas neste trabalho foram comparadas com os valores reportados por Angus *et al.* (1976). Na Tabela IV.1 encontram-se os resultados obtidos.

Tabela IV.1 – Valores da pressão de vapor do CO₂ puro.

Temperatura [°C]	25,0	26,0	27,0	28,0
Pressão medida neste trabalho [bar]	64,6	66,3	67,7	69,3
Pressão reportada na literatura [bar]	64,3	65,9	67,3	68,8

Observa-se a partir da Tabela IV.1 que a diferença entre os valores dos dados experimentais medidos e os valores obtidos por ANGUS *et al.* (1976) são inferiores a 0,6 bar o que representa uma excelente reprodutividade da unidade experimental utilizada.

Uma vez que a metodologia e a unidade experimental mostraram ser eficaz para medidas de equilíbrio L-V de um componente puro, um segundo teste preliminar foi realizado, agora envolvendo uma mistura binária. Devido a grande disponibilidade de dados experimentais na literatura, o sistema escolhido foi CO₂+etanol (Nuclear, pureza mínima 99,8%). A Figura IV.1 ilustra a comparação das medidas dos pontos de bolha deste trabalho com dados reportados na literatura a temperatura de 40°C (SUZUKI *et al.*, 1991; YONN e LEE, 1993; CHANG *et al.*, 1997; JOUNG *et al.*, 2001; STIEVANO *et al.*, 2005). Os valores de pressões deste trabalho são médias de triplicatas, os quais apresentam um desvio padrão da ordem de 0,4 bar.

Figura IV.1 – Curva de equilíbrio líquido-vapor para o sistema CO₂+etanol a 40°C.

Observa-se na Figura IV.1 que, os dados obtidos neste trabalho estão de acordo com os da literatura. As pequenas variações dos valores obtidos entre os trabalhos são relativamente comuns quando se trata de medidas experimentais a altas pressões (DOHRN e BRUNNER, 1995). Desta forma, conclui-se que tanto o método como a unidade são eficientes na obtenção de dados de equilíbrio de fase a altas pressões.

IV.2. Sistema CO₂+clorofórmio

Foram medidos dados de transições de fases para o sistema CO₂+clorofórmio nas isotermas de 30, 40, 50 e 60°C em frações molares de 0,56 a 0,9649 de CO₂, sendo que as pressões variaram entre 40 e 100 bar aproximadamente. Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela IV.2 onde a pressão de transição é a média de triplicatas experimentais, à temperatura e composição constantes com o devido desvio padrão apresentado.

Tabela IV.2 – Resultados experimentais de ELV para o sistema CO₂+clorofórmio.

Temperatura [°C]	Fração Molar de CO ₂	Pressão de Transição [bar]	Tipo de Transição	Desvio Padrão [bar]
30,0	0,5600	39,6	PB	0,15
	0,6449	42,6	PB	0,38
	0,7315	49,9	PB	0,00
	0,7996	54,5	PB	0,12
	0,8336	56,4	PB	0,12
	0,8635	58,0	PB	0,10
	0,9155	62,5	PB	0,10
	0,9479	64,5	PB	0,25
	0,9649	65,0	PB	0,30

Tabela IV.2 - Continuação

Temperatura [°C]	Fração Molar de CO ₂	Pressão de Transição [bar]	Tipo de Transição	Desvio Padrão [bar]
40,0	0,5600	47,7	PB	0,00
	0,6449	51,6	PB	0,10
	0,7315	59,7	PB	0,25
	0,7996	64,4	PB	0,17
	0,8336	67,9	PB	0,10
	0,8635	70,0	PB	0,20
	0,9155	75,3	PB	0,06
	0,9479	76,3	PB	0,15
50,0	0,9649	78,2	PB	0,46
	0,5600	55,7	PB	0,36
	0,6449	61,2	PB	0,21
	0,7315	70,3	PB	0,15
	0,7996	75,5	PB	0,20
	0,8336	80,1	PB	0,17
	0,8635	81,9	PB	0,12
	0,9155	88,1	PB	0,12
0,9479	85,9	PO	0,30	
60,0	0,5600	63,7	PB	0,15
	0,6449	71,6	PB	0,40
	0,7315	81,1	PB	0,06
	0,7996	87,3	PB	0,15
	0,8336	92,5	PB	0,06
	0,8635	93,9	PB	0,12
	0,9155	97,8	PO	0,21
	0,9479	93,2	PO	0,26

PB: Ponto de Bolha; PO: Ponto de Orvalho.

Os valores de equilíbrio L-V obtidos são comparados graficamente com os valores da literatura (SCURTO *et al.*, 2001) e apresentados na Figura IV.2. Para este sistema poucos dados experimentais foram encontrados na literatura. Os dados experimentais

foram modelados usando a ECE-PR, de acordo com o procedimento apresentado na seção III.4.

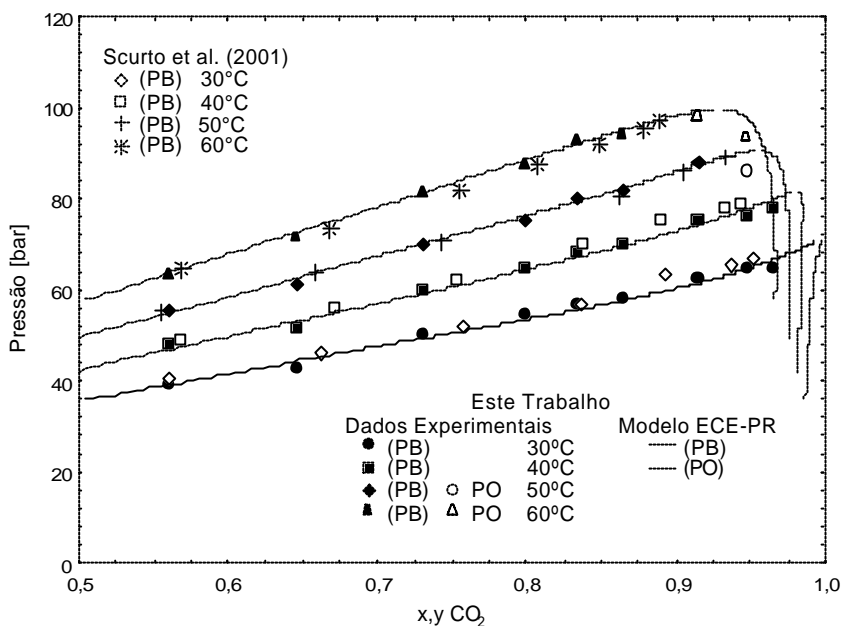


Figura IV.2 – Dados de equilíbrio líquido-vapor para o sistema CO₂+clorofórmio.

Pode-se observar a partir da Figura IV.2 que os resultados das medidas de equilíbrio L-V deste trabalho estão de acordo com a dos valores apresentados na literatura. Nota-se que pontos de orvalho (PO) foram observados nas isotermas de 50 e 60°C a altas concentrações de CO₂. Na isoterma de 50°C um PO foi verificado a uma fração molar de 0,9479 de CO₂, enquanto na isoterma de 60°C foram verificados a 0,9155 e 0,9479 de fração.

Na Tabela IV.3 são apresentados os valores dos parâmetros de interação binária estimados globalmente e da função objetivo para o sistema CO₂+clorofórmio.

Tabela IV.3 – Valores dos parâmetros de interação binária ajustados e da função objetivo para o sistema CO₂+clorofórmio.

Temperatura [°C]	k_{ij}	l_{ij}	FOI
30 – 60	$3,12 \times 10^{-2}$	$-2,28 \times 10^{-2}$	23,43

Analisando a Figura IV.2 observa-se que o modelo apresentou uma boa correlação para os valores experimentais obtidos para o sistema CO₂+clorofórmio, sendo que um único par de parâmetros estimados foram capazes de representar o comportamento de fases do sistema na faixa de temperatura de 30 a 60°C.

IV.3. Sistema propano+clorofórmio

Para o sistema propano+clorofórmio não foram encontrados dados experimentais de equilíbrio de fases, até o momento, na literatura. Na Tabela IV.4 são apresentados os valores medidos para frações molares de CO₂ de 0,5387 a 0,9849 nas isotermas de 40, 60 e 80°C, resultando em uma faixa de pressão de 7,9 a 31,0 bar. Apenas transições do tipo PB foram verificadas nas condições investigadas.

Tabela IV.4 – Medidas experimentais de ELV para o sistema propano+clorofórmio.

Temperatura [°C]	Fração Molar de propano	Pressão de Transição [bar]	Tipo de Transição	Desvio Padrão [bar]
40,0	0,5387	7,9	PB	0,10
	0,6139	8,2	PB	0,21
	0,6896	9,9	PB	0,23
	0,7678	10,1	PB	0,10
	0,8636	11,1	PB	0,17
	0,9153	12,3	PB	0,10
	0,9606	12,5	PB	0,06
	0,9743	13,8	PB	0,21
	0,9849	14,0	PB	0,20

PB: Ponto de Bolha

Tabela IV.4 - Continuação

Temperatura [°C]	Fração Molar de propano	Pressão de Transição [bar]	Tipo de Transição	Desvio Padrão [bar]
60,0	0,5387	12,7	PB	0,10
	0,6139	13,0	PB	0,06
	0,6896	15,1	PB	0,12
	0,7678	15,9	PB	0,06
	0,8636	18,9	PB	0,12
	0,9153	19,4	PB	0,00
	0,9606	20,3	PB	0,15
	0,9743	21,1	PB	0,12
	0,9849	21,2	PB	0,10
80,0	0,5387	18,0	PB	0,10
	0,6139	19,4	PB	0,15
	0,6896	21,6	PB	0,10
	0,7678	22,9	PB	0,06
	0,8636	26,7	PB	0,26
	0,9153	28,2	PB	0,15
	0,9606	30,0	PB	0,12
	0,9743	30,1	PB	0,10
	0,9849	31,0	PB	0,10

PB: Ponto de Bolha

A Figura IV.3 ilustra os resultados do comportamento de fases do sistema propano+clorofórmio, bem como as curvas calculadas pela ECE-PR de líquido e vapor saturado, que representam o comportamento de equilíbrio L-V deste sistema.

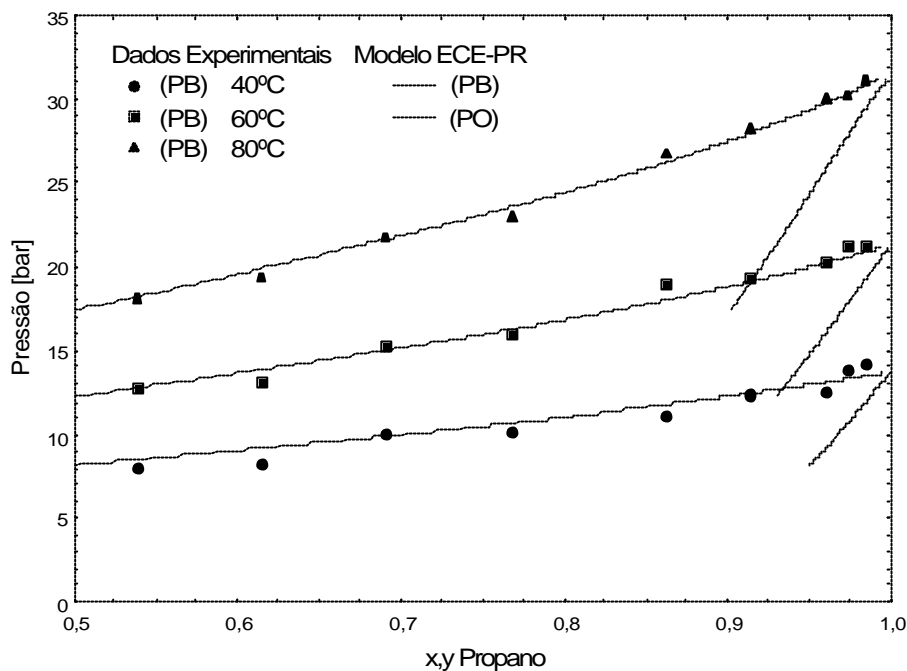


Figura IV.3– Dados de equilíbrio líquido-vapor para o sistema propano+clorofórmio.

Na Tabela IV.5 são apresentados os valores dos parâmetros de interação binária estimados globalmente e da função objetivo para o sistema propano+clorofórmio.

Tabela IV.5 – Valores dos parâmetros de interação binária estimados e da função objetivo para o sistema propano+clorofórmio.

Temperatura [°C]	k_{ij}	l_{ij}	FOI
40 – 80	$7,06 \times 10^{-3}$	$-4,83 \times 10^{-2}$	4,96

Pode-se observar que a ECE-PR foi capaz de representar de forma eficiente o comportamento de fases do sistema propano+clorofórmio nas três temperaturas e na faixa de composição investigadas.

IV.4. Sistema CO_2 +progesterona

Para este sistema foram realizadas medidas de equilíbrio de fases para frações molares de $1,13 \times 10^{-4}$, $1,40 \times 10^{-4}$ e $2,11 \times 10^{-4}$ de progesterona e temperaturas de 10,0 a 42,2°C. Tais dados estão apresentados na Tabela IV.6.

Tabela IV.6 – Medidas experimentais de equilíbrio S-L-V para o sistema CO_2 +progesterona.

$x_{\text{progesterona}}(10^4)$	Transições L → L-V		Transições F → F-S	
	Temperatura [°C]	Pressão [bar]	Pressão [bar]	Temperatura [°C]
1,13	10,0	42,8	68,6	29,2
	14,9	48,3	73,7	31,9
	20,0	53,6	83,4	36,6
	24,9	60,1	93,2	42,2
	28,0	64,5		
1,40	10,2	44,1	71,7	30,9
	15,0	50,5	80,4	34,1
	20,0	57,7	90,7	38,0
	24,7	64,2		
	28,0	67,9		
2,11	10,5	44,3	56,5	19,8
	12,6	46,4	65,5	23,8
	15,0	48,9	75,5	28,0
	17,9	52,8	85,8	31,0

L → L-V: líquido para líquido e vapor; F → F-S: fluido para fluido e sólido.

A fração de $2,11 \times 10^{-4}$ foi a máxima fração experimental em que foi possível se observar o equilíbrio L-V. Os valores de transições F → F-S foram medidos para cada fração de progesterona, à pressões constantes, com o aumento da temperatura para, a partir de uma única fase fluida, observar a formação de sólidos no interior da célula. O

procedimento de medidas experimentais foi repetido três vezes e os resultados apresentados são as médias das três medidas.

Para as três composições distintas de progesterona as transições do tipo L → L-V foram PB. Este tipo de transição atingia uma temperatura máxima na qual, a partir desta, as transições F → F-S eram observadas. Na Figura IV.4 são apresentados os dados experimentais para este sistema na forma de um diagrama P-T.

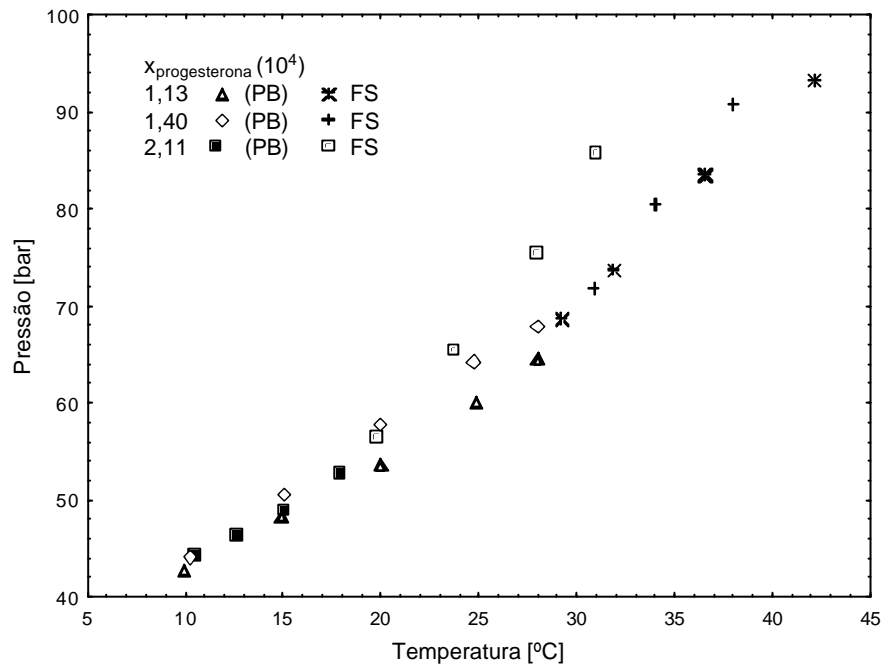


Figura IV.4 – Diagrama P-T para o sistema CO₂+progesterona.

Os resultados ilustrados na Figura IV.4 mostram que, com o aumento da temperatura diminui-se a solubilidade de progesterona em CO₂, exigindo-se assim maiores pressões para obtenção de uma única fase.

Os dados experimentais do equilíbrio S-F foram usados na estimativa dos parâmetros do modelo (ECE-PR), que estão apresentados na Tabela IV.7. Utilizando estes parâmetros o comportamento L-V foi previsto. Nas Figuras IV.5 até IV.7 são apresentados os valores dos dados experimentais de equilíbrio L-V e S-F para cada medida, assim como as curvas do modelo usado.

Tabela IV.7 – Valores dos parâmetros de interação binária estimados e da função objetivo para o sistema CO₂+progesterona.

Temperatura [°C]	k_{ij}	l_{ij}	FO2
10,0-45,0	$2,20 \times 10^{-2}$	$-6,17 \times 10^{-2}$	38,35

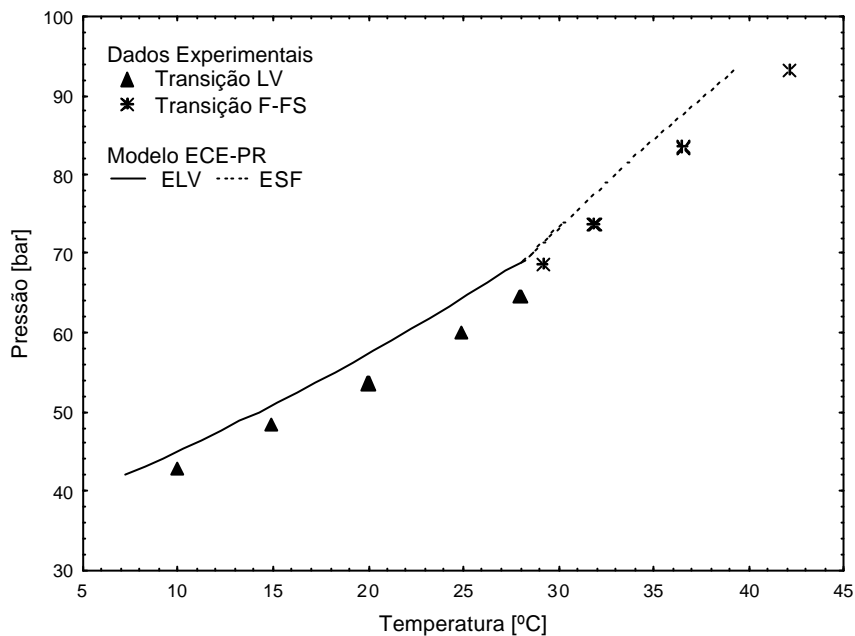


Figura IV.5 – Diagrama P-T para o sistema CO₂+progesterona a uma fração molar de $1,13 \times 10^{-4}$.

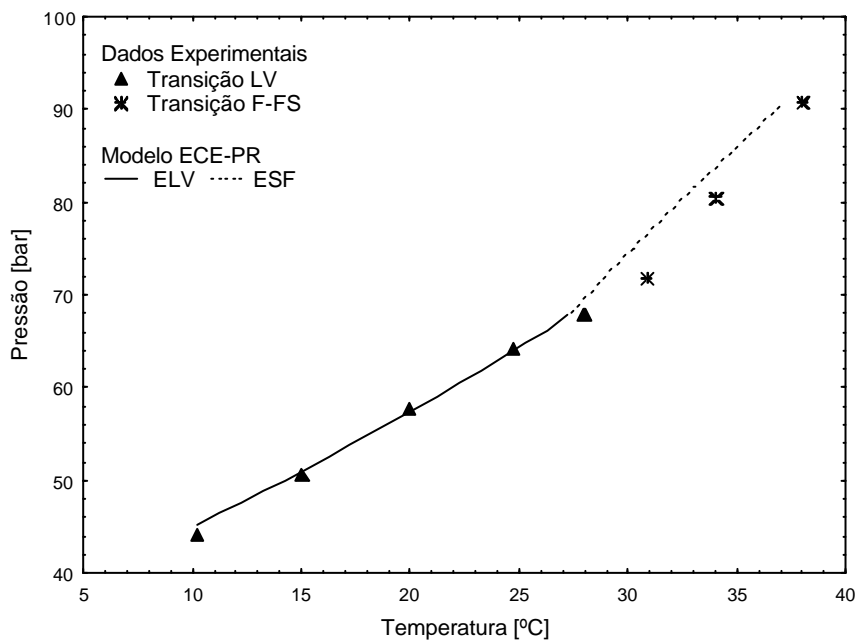


Figura IV.6 – Diagrama P-T para o sistema CO₂+progesterona a uma fração molar de $1,40 \times 10^{-4}$.

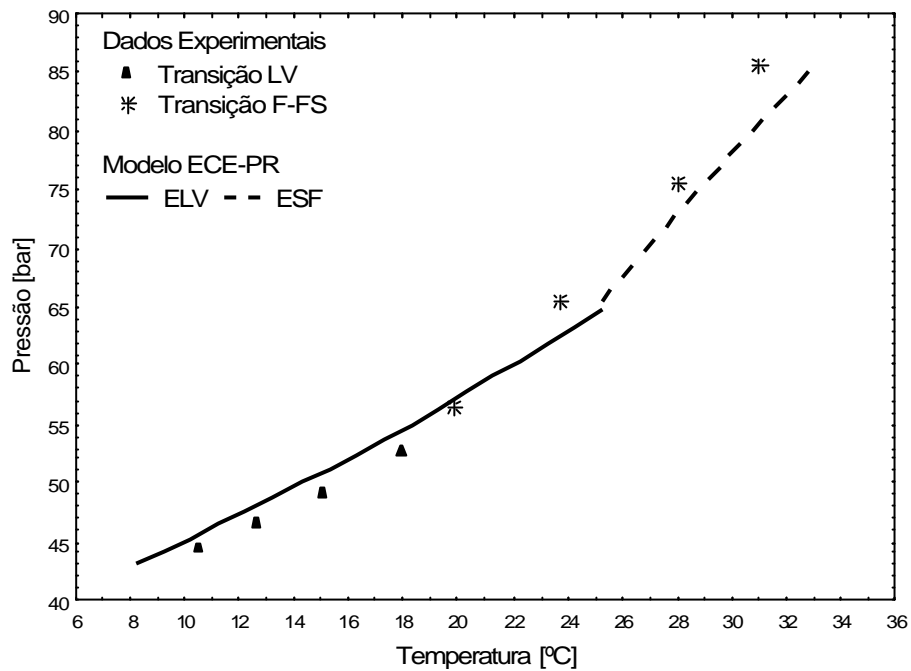


Figura IV.7 – Diagrama P-T para o sistema CO_2 +progesterona a uma fração molar de $2,11 \times 10^{-4}$.

Apenas para a isopleta de $2,11 \times 10^{-4}$ em progesterona verifica-se uma discrepância do modelo em relação aos dados experimentais. Para valores de temperatura entre 19,0 e 24,0°C o comportamento de fases previsto pelo modelo é de equilíbrio L-V, enquanto que os valores verificados experimentalmente referem-se a equilíbrio S-F. Porém, de uma forma geral a ECE-PR foi capaz de modelar o comportamento de fases tanto para equilíbrio L-V quanto para equilíbrio S-F para o sistema CO_2 +progesterona.

IV.5. Sistema propano+progesterona

Para o sistema propano+progesterona foram realizadas medidas de equilíbrio de fases numa faixa de temperatura de 41,4 a 90,0°C, em frações molares de 4,22, 5,62 e $7,04 \times 10^{-4}$ de progesterona. As pressões variaram entre 15,9 a 49,8 bar e os resultados experimentais estão apresentados na Tabela IV.8.

Tabela IV.8 – Medidas experimentais de equilíbrio S-L-V para o sistema propano+progesterona.

$x_{\text{progesterona}}(10^4)$	Transições L → L-V		Transições F → F-S	
	Temperatura [°C]	Pressão [bar]	Pressão [bar]	Temperatura [°C]
4,22	45,2	17,0	19,8	42,4
	50,1	18,7	29,7	42,2
	55,1	20,8	39,5	41,4
	60,1	22,9	Equilíbrio S-L-V	
	65,1	25,1	15,9	43,0
	70,1	27,6		
5,62	51,2	18,7	21,9	46,7
	55,1	20,3	30,7	46,1
	60,2	22,3	40,5	45,2
	65,2	24,7	Equilíbrio S-L-V	
	70,1	26,9	17,5	47,4
	75,2	29,6		
	80,1	32,5		
7,04	60,2	23,5	30,1	52,0
	65,1	25,9	39,8	47,9
	70,1	28,1	49,8	47,3
	75,1	30,9	Equilíbrio S-L-V	
	80,1	33,7	20,6	55,0
	85,1	36,6		
	90,0	39,6		

L → L-V: líquido para líquido e vapor; F → F-S: fluido para fluido e sólido.

Verifica-se que para as frações molares acima de $7,04 \times 10^{-4}$ apenas transições de fases do tipo S-F foram observadas para uma faixa de temperatura superior ao limite da unidade experimental. Devido ao limite de 100 °C da temperatura operacional da unidade experimental os valores experimentais das pressões medidas variavam significativamente, impedindo a sua determinação correta.

As transições do tipo L \rightarrow L-V apresentadas na Tabela IV.7 são todas PB e a partir de uma temperatura mínima verificou-se transições do tipo F \rightarrow F-S. Os valores de equilíbrio S-L-V foram determinados como sendo a interseção das curvas de equilíbrio L-V e S-F.

Na Figura IV.8 estão apresentados os dados experimentais para o sistema propano+progesterona na forma de um diagrama P-T.

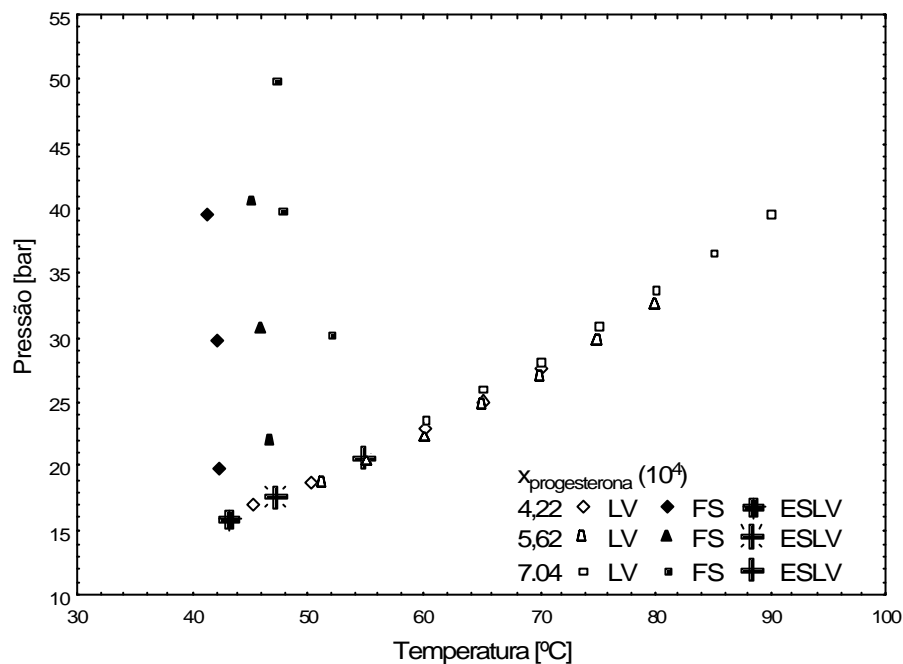


Figura IV.8 – Diagrama P-T para o sistema propano+progesterona.

Na Figura IV.8 verifica-se que o equilíbrio S-L-V aumenta a faixa de temperatura e pressão com o aumento da concentração de progesterona, isto se dá pelo fato de que para este sistema quanto maiores forem a T e a P maior será a solubilidade da progesterona em propano nas condições analisadas.

A estimativa dos parâmetros do modelo (ECE-PR) foram obtidos a partir dos dados experimentais de equilíbrio S-F e também L-V, os quais estão apresentados na Tabela IV.9. As curvas do modelo e os valores experimentais de equilíbrio L-V e S-F para cada isopleta estão apresentados nas Figuras IV.9, IV.10 e IV.11.

Tabela IV.9 – Valores dos parâmetros de interação binária ajustados e da função objetivo para o sistema propano+progesterona.

Temperatura [°C]	k_{ij}	l_{ij}	FO
40,0-90,0	0,11	$2,18 \times 10^{-2}$	243,94

$$FO = FO1 + FO2$$

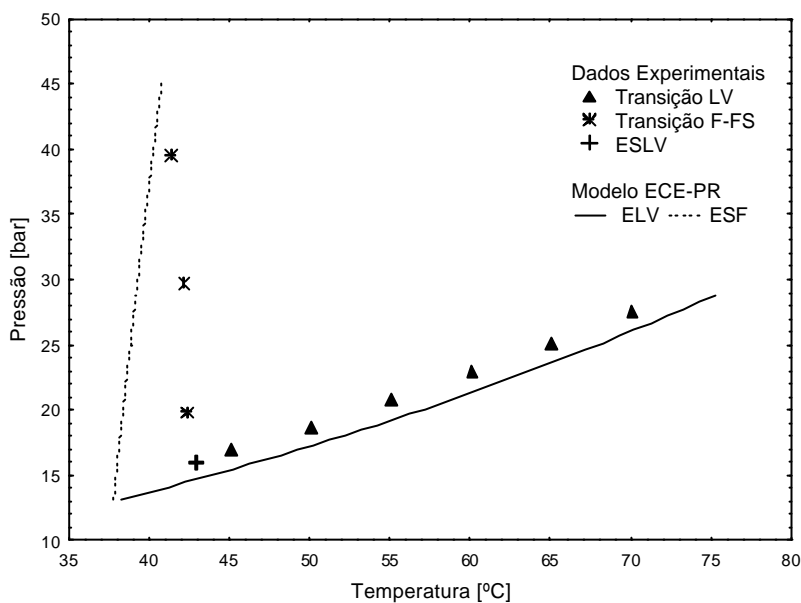


Figura IV.9 – Diagrama P-T para o sistema propano+progesterona a uma fração molar de $4,22 \times 10^{-4}$.

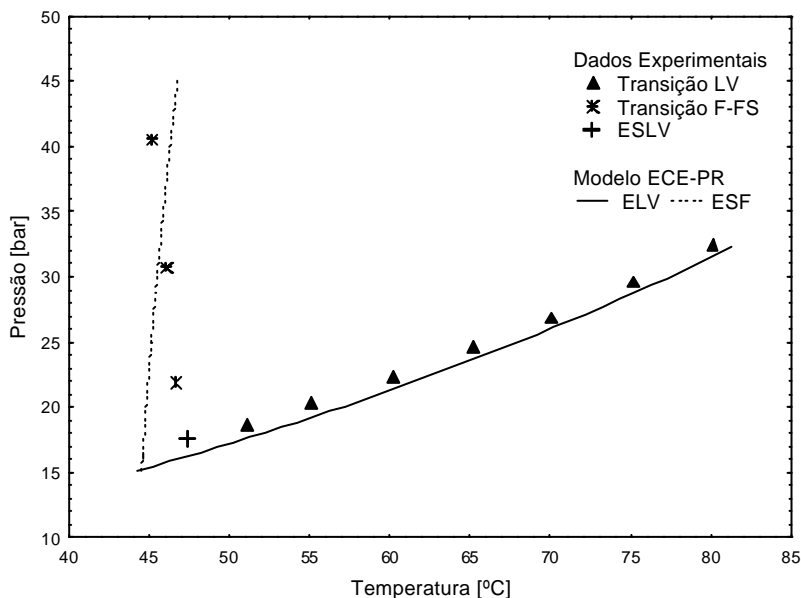


Figura IV.10 – Diagrama P-T para o sistema propano+progesterona a uma fração molar de $5,62 \times 10^{-4}$.

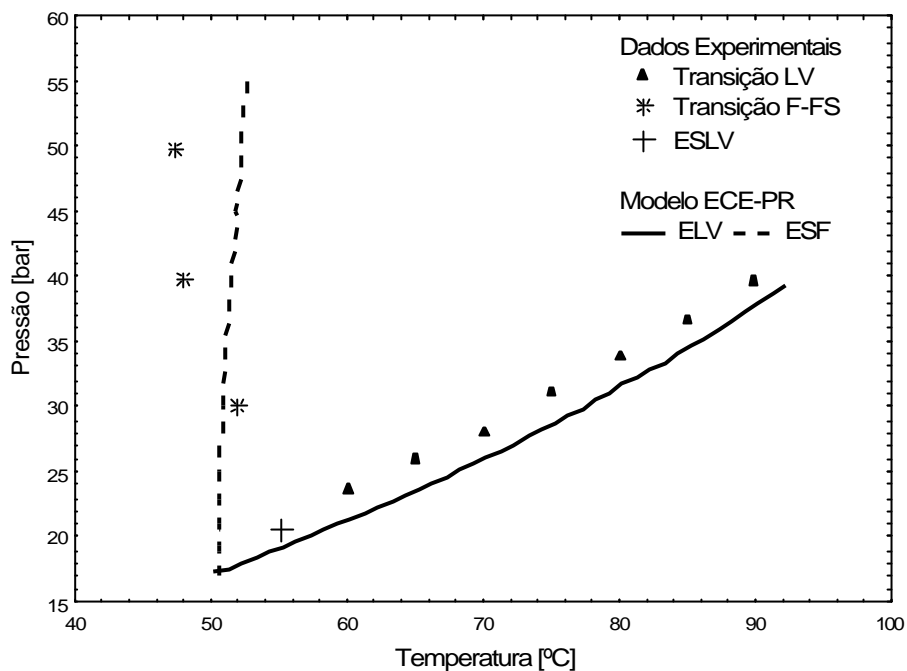


Figura IV.11 – Diagrama P-T para o sistema propano+progesterona a uma fração molar de $7,04 \times 10^{-4}$.

Verifica-se a partir dos diagramas P-T do sistema propano+progesterona que o modelo ECE-PR foi capaz de prever adequadamente o comportamento de equilíbrio L-V. Para o equilíbrio S-F houve diferenças entre o modelo e os valores experimentais devido as hipóteses feitas para a modelagem. No entanto, de uma forma geral a ECE-PR foi capaz de prever o comportamento de fases do sistema propano+progesterona.

IV.6. Sistema *n*-butano+progesterona

Foram medidos para este sistema dados de equilíbrio de fases para valores de composição de progesterona de $1,86 \times 10^{-3}$, $3,67 \times 10^{-3}$ e $5,74 \times 10^{-3}$ em fração molar. Para estas frações molares a temperatura e a pressão esteve numa faixa de 50 a 95°C e 8,4 a 17,5 bar, respectivamente. Os valores das medidas experimentais estão apresentados na Tabela IV.10.

Tabela IV.10 – Medidas experimentais de equilíbrio S-L-V para o sistema n-butano+progesterona.

$x_{\text{progesterona}}(10^3)$	Transições L → L-V		Transições F → F-S	
	Temperatura [°C]	Pressão [bar]	Pressão [bar]	Temperatura [°C]
1,86	55,0	8,7	10,2	51,0
	60,0	9,4	12,1	50,8
	65,0	10,1	14,0	50,0
	68,9	10,5	Equilíbrio S-L-V	
			8,4	51,9
3,67	65,0	10,5	12,9	59,8
	70,0	11,2	16,1	59,3
	75,0	12,1	20,8	59,1
	80,0	12,9	Equilíbrio S-L-V	
	85,0	14,0	9,7	60,6
5,74	83,0	14,4	16,1	80,5
	85,0	14,6	21,2	80,0
	89,9	16,0	26,0	78,9
	95,0	17,5	Equilíbrio S-L-V	
			14,2	81,0

L → L-V: líquido para líquido e vapor; F → F-S: fluido para fluido e sólido.

Novamente, para as frações molares acima de $5,74 \times 10^{-3}$ apenas transições de fases do tipo S-F foram observadas para uma faixa de temperatura superior ao limite da unidade experimental impedindo a determinação precisa e exata dos valores experimentais das pressões de transição de fases.

As transições do tipo L → L-V apresentadas na Tabela IV.10 foram transições do tipo PB, e a partir de uma temperatura mínima verificou-se transições do tipo F → F-S. Os valores de equilíbrio S-L-V foram determinados como sendo a interseção das curvas de equilíbrio L-V e S-F.

Na Figura IV.12 estão apresentados os dados experimentais para o sistema n-butano+progesterona na forma de um diagrama P-T.

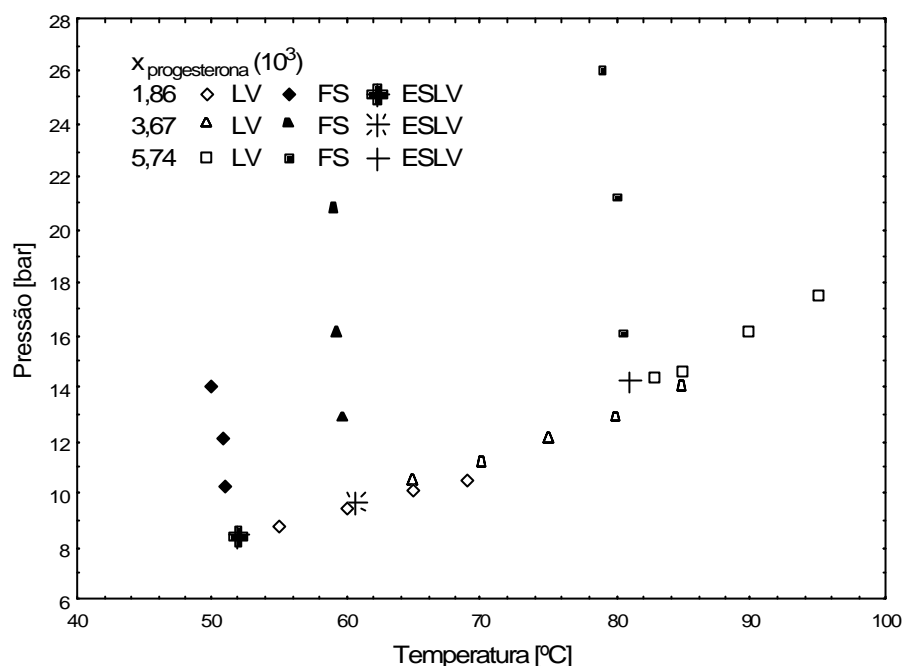


Figura IV.12 – Diagrama P-T para o sistema n-butano+progesterona.

Novamente, verificou-se que a solubilidade da progesterona em n-butano aumenta com o aumento da temperatura e da pressão do sistema.

Na Tabela IV.11 encontram-se os parâmetros de interação binária, k_{ij} e l_{ij} , estimados a partir dos dados experimentais contidos na Tabela IV.10. Nas Figuras IV.13, IV.14 e IV.15 encontram-se os valores experimentais bem como as isopletras calculadas usando a ECE-PR utilizando os parâmetros contidos na Tabela IV.11.

Tabela IV.11 – Valores dos parâmetros de interação binária ajustados e da função objetivo para o sistema n-butano+progesterona.

Temperatura [°C]	k_{ij}	l_{ij}	FO
50,0-95,0	$8,68 \times 10^{-2}$	$-7,13 \times 10^{-3}$	716,22

$$FO = FO1 + FO2$$

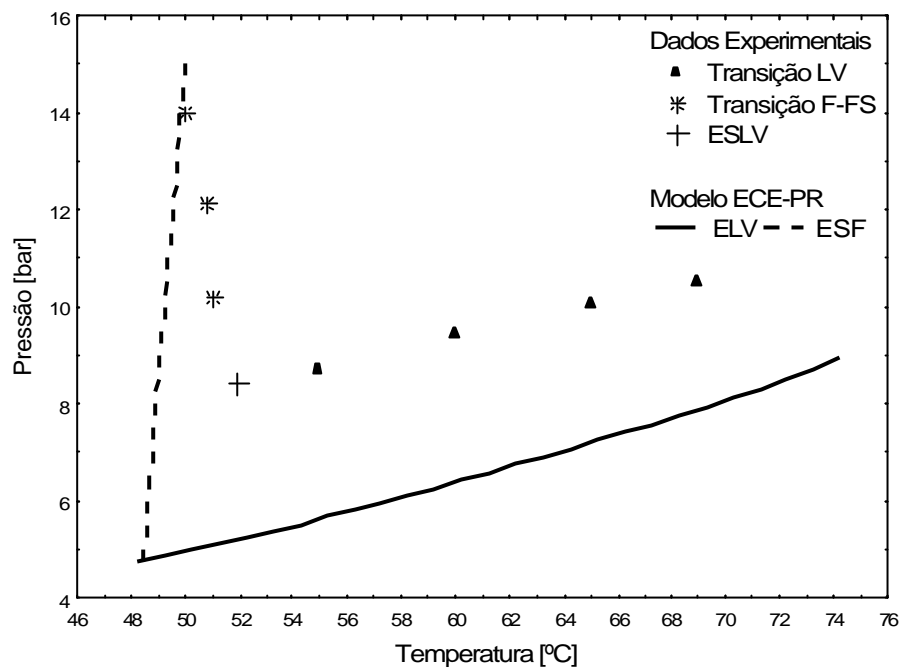


Figura IV.13 – Diagrama P-T para o sistema n-butano+progesterona a uma fração molar de $1,86 \times 10^{-3}$.

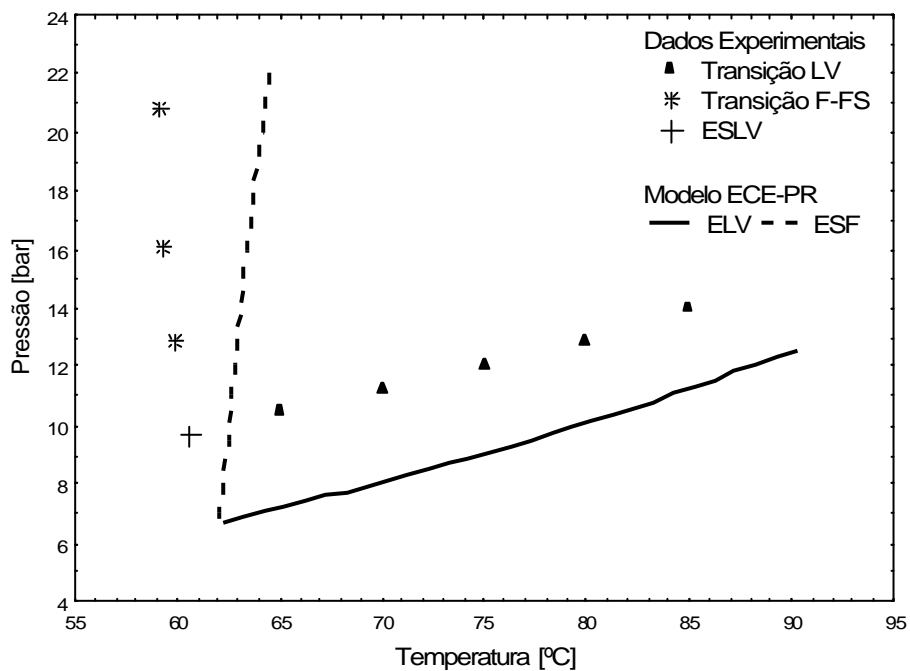


Figura IV.14 – Diagrama P-T para o sistema n-butano+progesterona a uma fração molar de $3,67 \times 10^{-3}$.

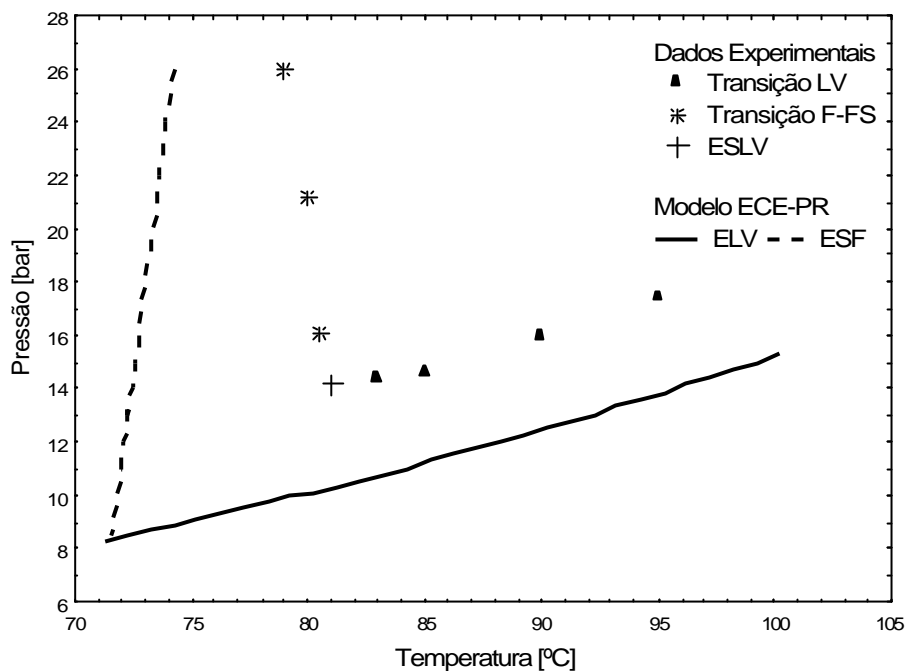


Figura IV.15 – Diagrama P-T para o sistema n-butano+progesterona a uma fração molar de $5,74 \times 10^{-3}$.

Para o sistema n-butano+progesterona houve uma maior discrepância, entre os valores experimentais e os valores obtidos pela ECE-PR devido aos baixos valores da pressão de transição de fases medidas. Para valores de temperatura e pressão de transição de fases do sistema que se encontram abaixo da temperatura crítica do solvente, as ECE não são as mais adequadas para a modelagem do equilíbrio de fases.

IV.7. Comentários Gerais sobre os Experimentos e a Modelagem

Neste capítulo foram apresentados dados experimentais de transição de fases para os sistemas CO_2 +clorofórmio, propano+clorofórmio, CO_2 +progesterona, propano+progesterona e n-butano+progesterona bem como a modelagem termodinâmica de equilíbrio usando a equação cúbica de estado de Peng-Robinson (ECE-PR) com regra de mistura quadrática de van der Waals a dois parâmetros estimados.

Para a realização das medidas experimentais utilizou-se o método estático sintético, sendo medido as transições de fases L-V e S-F. A metodologia experimental para a obtenção do equilíbrio de fases S-L-V através da intersecção das curvas de equilíbrio L-V e S-F da progesterona em gases pressurizados ou fluidos supercríticos mostrou-se eficiente.

Um fenômeno diferenciado ocorreu no sistema CO₂+progesterona em relação aos observados onde o solvente utilizado foi propano e n-butano. No caso do CO₂+progesterona o aumento da temperatura diminuiu a solubilidade, devido as concentrações estudadas estarem próximas da concentração do *Lower Critical End Point* (LCEP) onde, com o aumento da temperatura, o sistema sai da região de equilíbrio L-V para região de equilíbrio S-F.

A respeito da modelagem termodinâmica, observa-se que a ECE-PR apesar de não ser a mais adequada para temperaturas significativamente abaixo da temperatura crítica do solvente foi capaz de prever adequadamente os sistemas estudados.

CAPÍTULO V

CONCLUSÕES E SUGESTÕES

V.1. Conclusões

A metodologia experimental adotada (método estático sintético) utilizando de uma célula de equilíbrio de volume variável demonstrou-se adequada para a obtenção de dados de equilíbrio de fases a altas pressões para as transições do tipo líquido-vapor e sólido-fluido para os sistemas investigados.

Os resultados do sistema CO₂+clorofórmio obtidos no presente trabalho quando comparados com os dados reportados na literatura, apresentou excelente concordância com as transições líquido-vapor.

Na literatura especializada, encontram-se, até o presente momento, apenas dados de solubilidade do sistema CO₂+progesterona para a transição de fases do tipo S-F. Neste trabalho, além de medidas de equilíbrio S-F, também foram medidos dados experimentais de transições do tipo L-V para o sistema CO₂+progesterona.

O sistema propano+clorofórmio não apresentou significativas variações de pressão nas transição L→L-V na faixa de concentrações estudadas, sendo a temperatura, o parâmetro que mais influenciou o comportamento de fases L-V para este sistema.

Nos sistemas medidos com a presença de progesterona verificou-se baixa solubilidade nos solventes utilizados. A maior solubilização da progesterona ocorreu no n-butano, seguido pelo propano e o CO₂.

Em relação a modelagem termodinâmica empregada aos sistemas investigados verificou-se que a ECE-PR foi capaz de prever com eficiência o comportamento L-V principalmente, para os sistemas clorofórmio em CO₂ e propano. Já para o equilíbrio S-F maiores desvios absolutos entre os dados calculados e os dados experimentais foram verificados para os sistemas propano+progesterona e n-butano+progesterona, devido a

baixas temperaturas dos sistemas quando comparadas com as altas temperaturas críticas do n-butano e propano.

V.2. Sugestões

Algumas sugestões para futuros trabalhos podem ser citadas:

- Adaptação da unidade experimental a um sistema de laser para determinação de transições F→F-S.
- Investigar o comportamento de fases dos sistemas em maiores temperaturas (próximas do ponto de fusão da progesterona).
- Investigar o comportamento de fases da progesterona com o co-solvente clorofórmio, assim como outros co-solventes.
- Investigar a produção de micro-partículas através dos métodos RESS, GAS, SAS ou PGSS.
- Proposição e aplicação de uma modelagem termodinâmica mais adequada para os sistemas contendo n-butano e propano.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALESSI, P.; CORTESI, A.; KIKIC, I.; FOSTER, N.R.; MACNAUGHTON, S.J.; COLOMBO, I. "Particle Production of Steroid Drugs Using Supercritical Fluid Processing", *Ind. Eng. Chem. Res.*, v. 35, pp. 4718-4726, 1996.
- ANGUS, S.; ARMSTRONG, B.; REUK, K.M. Eds. *International Thermodynamic Tables of the Fluid State. Carbon Dioxide*. Pergamon Press, New York (1976).
- ASGHARI-KHIAVI, M.; YAMINI, Y.; FARAJZADEH, M.A. "Solubilities of two steroid drugs and their mixtures in supercritical carbon dioxide", *The Journal of Supercritical Fluids*, v. 30, pp. 111-117, 2004.
- BERENDS, E.M. *Supercritical Crystallization: The RESS-Process and the Gas-Process*. PhD Thesis, Technical University of Delft, 1994.
- CHANG, C.J.; DAY, C.Y.; KO, C.M.; CHIU, K.L. "Densities and P-x-y diagrams for carbon dioxide dissolution in methanol, ethanol, and acetone mixtures". *Fluid Phase Equilibria*, v. 131, pp. 243-258, 1997.
- CORAZZA, M.L. *Um Estudo sobre Equilíbrio de Fases Sólido-Líquido-Vapor a Altas Pressões*. Tese de Doutorado, PEQ/UEM, Maringá, PR, 2004.
- DARIVA, C. *Equilíbrio de Fases a Altas Pressões em sistemas com Polipropilenos: Dados Experimentais e Modelagem SAFT*. Tese de Doutorado. COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, 2000.
- DIEFENBACHER, A. & TÜRK, M. "Phase Equilibria of Organic Solid Solutes and Supercritical Fluids with Respect to the RESS Process", *Journal of Supercritical Fluids*, v.22, pp. 175-184, 2002.

- DOHRN, R. & BRUNNER, G. “High Pressure Fluid Phase Equilibria: Experimental Methods and Systems Investigated (1988-1993)”, *Fluid Phase Equilibria*, v. 120, pp. 213-282, 1995.
- ELVIRA, C.; FANOVICH, A.; FERNÁNDEZ, M.; FRAILEB, J.; SAN ROMÁN, J.; DOMINGO, D. “Evaluation of drug delivery characteristics of microspheres of PMMA–PCL–cholesterol obtained by supercritical-CO₂ impregnation and by dissolution–evaporation techniques”, *Journal of Controlled Release*, v. 99, pp. 231-240, 2004.
- FAGES, J.; IOCHARD, H.; LETOURNEAU, J.J.; SAUCEAU, M.; RODIER, E. “Particle generation for pharmaceutical applications using supercritical fluid technology”, *Powder Technology*, v. 141, pp.219-226, 2004
- FORNARI, R.E.; ALESSI, P.; KIKIC, I. “High Pressure Fluid Phase Equilibria: Experimental Methods and Systems Investigated (1983-1987)”, *Fluid Phase Equilibria*, v. 57, pp. 1-33, 1990.
- FUKNÉ-KOKOT, K.; KÖNIG, A.; KNEZ, Z.; SKERGET, M. “Comparison of Different Methods for Determination of S-L-G Equilibrium Curve of a Solid Component in the Presence of a Compressed Gas”, *Fluid Phase Equilibria*, v. 173, pp. 297-310, 2000.
- GALLAGHER, P.M.; COFFEY, M.P.; KRUKONIS, V.J.; KLAUSITS, N. “Gas Antisolvent Recrystallization: New Process to Recrystallize Compounds Insoluble in SCF”, *American Chemical Society*, pp. 335-354, 1989.
- GINTY, P.J.; WHITAKER, M.J.; SHAKESHEFF, K.M.; HOWDLE, S.M. “Drug delivery goes supercritical”, *Materials Today*, pp. 42-48, 2005.
- HOYER, G.G. “Extraction with Supercritical Fluids: Why, How and so What”, *Chemtech*, v. 1, n. 7, pp 440-448, 1985.

- HUANG, Z.; SUN, G.B.; CHIEW, Y.C.; KAWI, S. "Formation of ultrafine aspirin particles through rapid expansion of supercritical solutions (RESS)", *Powder Technology*, v. 160, pp.127-134, 2005.
- JOUNG, S.N.; YOO, C.W.; SHIN, H.Y.; KIM, S.Y.; YOO, K.P.; LEE, C.S.; HUH, W.S. "Measurements and correlation of high-pressure VLE of binary CO₂-alcohol systems (methanol, ethanol, 2-methoxyethanol and 2-ethoxyethanol)", *Fluid Phase Equilibria*, v. 185, pp. 219-230, 2001.
- JUNG, J. & PERRUT, M. "Particle design using supercritical fluids", Literature ad Patent survey. *Journal of Supercritical Fluids*, v. 20, pp. 179-219, 2001.
- KNEZ, Z. & WEIDNER, E. "Particles formation and particle design using supercritical fluids", *Current opinion in Solid State and Materials Science*, v. 7, pp. 353-361, 2003.
- KOSAL, E.; LEE, C.H.; HOLDER, G. D. "Solubility of progesterone, testosterone, and cholesterol in supercritical fluids", *Journal of Supercritical Fluids*, v. 5, pp. 169-179, 1992.
- MACMILLAN, K.L. & PETERSON, A.J. A new intravaginal progesterone releasing devices for cattle (CIDR-B) for oestrus synchronization, increasing pregnancy rates and the treatment of pos-partum anoestrus. *Animal Reproduction Science*, v.33, n.1, p.1-25, 1993.
- McHUGH, M.A. & KRUKONIS, V.J. *Supercritical Fluid Extraction: Principles and Practice*. Butterworth-Heinemann, 2th Edition, 1994.
- McHUGH, M.A. & YOGAN, T.J. "Three-Phase Solid-Liquid-Gas Equilibria for Three Carbon Dioxide-Hydrocarbon Solid Systems, Two Ethane-Hydrocarbon Solid Systems and Two Ethylene-Hydrocarbon Solid Systems", *J. Chem. Eng. Data*, v. 29, pp. 112-115, 1984.

- MEZIANI, M.J.; PATHAK, P.; BEACHAM, F.; ALLARD, L.F.; SUN, Y.P. “Nanoparticle formation in rapid expansion of water-in-supercritical carbon dioxide microemulsion into liquid solution”, *The Journal of Supercritical Fluids*, v. 34, pp.91-97, 2005.
- MIGUEL, F.; MARTIN, A.; GAMSE, T.; COCERO, M.J. “Supercritical anti solvent precipitation of lycopene. Effect of the operating parameters”, *The Journal of Supercritical Fluids*, v. 36, pp.225-235, 2006.
- PRESS, W.H.; TEUKOLSKY, S.A.; VETTERLING, W.T.; FLANNERY, B.P. *Numerical Recipes in FORTRAN: The Art of Scientific Computing*. Cambridge University Press, Second Edition, 1992.
- REID, R.C.; PRAUSNITZ, J.M.; POLING, B.E. *The Properties of Gases & Liquids*. Fourth Edition, McGraw-Hill, 1988.
- SANDLER, I., S., *Models for Thermodynamics of Fluid Phase Equilibria*. Marcel Dekker, Inc., New York, 1994.
- SCHULTZ, W.Z.; SCHULTZ, T.H.; CARLSON, R.A.; HUDSON, J.S. “Pilot Plant Extration with Liquid CO₂”, *Food Technology*, pp. 32-36, 1974.
- SCURTO, A.M.; LUBBERS, C.M.; XU, G.; BRENNECKE, J.F. “Experimental measurement and modeling of the vapor–liquid equilibrium of carbon dioxide + chloroform”, *Fluid Phase Equilibria*, v. 190, pp. 135-147, 2001.
- STIEVANO, M. & ELVASSORE, N. “High-pressure density and vapor–liquid equilibrium for the binary systems carbon dioxide–ethanol, carbon dioxide–acetone and carbon dioxide–dichloromethane”, *The Journal of Supercritical Fluids*, v. 33, pp. 7-14, 2005.
- SUZUKI, T.; TSUGE, N.; NAGAHAMA, K. “Solubilities of ethanol, 1-propanol, 2-propanol and 1- butanol in supercritical carbon dioxide at 313 K and 333 K”, *Fluid Phase Equilibria*, v. 67, pp. 213-226, 1991.

- VAN GUNST, C.A.; SCHEFFER, F.E.C.; DIEPEN, G.A.M. "On Critical Phenomena of Saturated Solutions in Binary System", *J. Am. Chem. Soc.*, v. 57, pp. 578-581, 1953.
- VIEIRA DE MELO, S.A.B. Desterpenação do Óleo Essencial de Laranja usando CO₂ Supercrítico. Tese de Doutorado, COPPE/URFJ, Rio de Janeiro, RJ, 1997.
- YEH, C.S.; YU, T.; BERTHOD, A.; "Separation of steroids by countercurrent chromatography using supercritical fluid carbon dioxide", *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, v. 22, pp. 345-356, 1999.
- YEO, S.D. & KIRAN, E. "Formation of polymer particles with supercritical fluids: A review", *The Journal of Supercritical Fluids*, v. 34, pp. 287-308, 2005.
- YUE, B.; YANG, J.; WANG, Y.; HUANG, C.Y.; DAVE, R.; PFEFFER, R. "Particle encapsulation with polymers via in situ polymerization in supercritical CO₂", *Powder Technology*, v. 146, pp. 32-45, 2004.
- YONN, J.H. & LEE, H. "High-Pressure Vapor-Liquid Equilibria for Carbon Dioxide + Methanol, Carbon Dioxide + Ethanol and Carbon Dioxide + Methanol + Ethanol", *Chem. Eng. Data*, v. 38, pp. 53-55, 1993.
- WANG, Z.; ASHRAF-KHORASSANI, A.; TAYLOR, L. T. "On-line coupling of supercritical CO₂ extraction with reversed-phase liquid chromatography for the quantitative analyses of analytes in aqueous matrices", *Journal of Chromatography A*, v. 1033, pp. 221-227, 2004.
- WEIDNER, E.; KNEZ, Z.; WIESMET, V.; KOKOT, K. In: Proceedings of the 4th Italian Conference on Supercritical Fluids and their Applications, Itália, 7-10 September, Capri, Napoli, pp. 409-415, 1997.
- WILTBANK, M.C.; GÜMEN, A.; SARTORI, R. Physiological classification on anovulatory conditions in cattle. *Theriogenology*, v.57, p.21-52, 2002.